

Untersuchungen zur Verteilung von Wirkstoffen zwischen Kornklassen von Granulaten

Ein Beitrag zur Gehaltseinheitlichkeit
fester Arzneiformen

Den Naturwissenschaftlichen Fachbereichen
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
zur Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
Folkhard Hanken
aus Bremen

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Untersuchungen zur Verteilung von Wirkstoffen zwischen Kornklassen von Granulaten

Ein Beitrag zur Gehaltseinheitlichkeit
fester Arzneiformen



Den Naturwissenschaftlichen Fachbereichen
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
zur Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
Folkhard Hanken
aus Bremen



Als Dissertation genehmigt von den Naturwissenschaft-
lichen Fachbereichen der Universität Erlangen-Nürnberg.

Tag der mündlichen Prüfung: 24. November 1976

Vorsitzender der kommissarischen

Promotionskommission: Prof. Dr. E. Schweizer

Erstberichterstatter: Prof. Dr. H. Sucker

Zweitberichterstatter: Prof. Dr. E. Nürnberg

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von
Oktober 1973 bis Dezember 1975 in der Pharmazeutischen
Forschungs- und Entwicklungsabteilung der
Sandoz AG in Basel, Schweiz, angefertigt.

Die Abhandlung entstand auf Anregung und unter
Leitung von Herrn Professor Dr. H. Sucker.
Ihm gilt mein besonderer Dank für das wohlwollende
Interesse und die stete Förderung bei der Durchführung
dieser Arbeit.

Der Firma Sandoz AG danke ich herzlich für ein
Stipendium und die mir zur Verfügung gestellten
Sachmittel.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B. Theoretischer Teil und Darstellung der Ergebnisse	3
I. Gehaltseinheitlichkeit und Granulieren	3
1. Einflußgrößen der Gehaltseinheitlichkeit	3
1.1. Homogenität der Mischung	6
1.1.1. Theoretische Homogenität der Mischung	6
1.1.2. Praktische Homogenität der Mischung	7
1.1.2.1. Entmischen freifließender Schüttgüter	8
2. Granulieren	9
2.1. Aufgaben des Granulierens	9
2.2. Beurteilung des Granulierens für die Gehaltseinheitlichkeit	9
2.3. Verteilung von Wirkstoffen zwischen Kornklassen von Granulaten	11
II. Untersuchungen zur Verteilung von Farbstoffen zwischen Kornklassen von Granulaten	13
1. Einfluß des Brechens der Granulate, des Maisstärkegehalts und der Art der Farbstoff- zugabe bei hydrophilem Farbstoff	13
1.1. Versuchsplanung	13
1.1.1. Factorial Design	13
1.1.2. Faktoren des Designs	18
1.2. Herstellung der Granulate	19
1.3. Siebanalyse	20
1.4. Farbstoffverteilung	26
1.5. Auswertung des Designs	26
1.5.1. Definition von Kennzahlen	26
1.5.2. Statistische Prüfung der Effekte und Wechselwirkungen	29
1.6. Untersuchungen zur Interpretation der Effekte und Wechselwirkungen	33

	Seite
1.6.1. Einfluß des Brechens	33
1.6.2. Verteilung der Laktose zwischen den Kornklassen	38
1.7. Diskussion der Effekte und Wechselwirkungen	38
1.7.1. Effekt A	38
1.7.2. Effekt B	40
1.7.3. Wechselwirkung AB	41
1.7.4. Effekt C	41
1.7.5. Wechselwirkung BC	42
2. Einfluß des Brechens der Granulate, des Maisstärkegehalts und des Mischsystems bei hydrophobem Farbstoff	43
2.1. Versuchsplanung	43
2.2. Herstellung der Granulate	43
2.3. Siebanalyse	43
2.4. Farbstoffverteilung	45
2.5. Auswertung des Designs	48
2.6. Diskussion der Effekte und Wechselwirkungen	50
2.6.1. Effekt C	50
2.6.2. Wechselwirkung BC	50
3. Einfluß der Granulierflüssigkeit, des Maisstärkegehalts und der Benetzbarkeit des Farbstoffs	51
3.1. Versuchsplanung	51
3.2. Herstellung der Granulate	51
3.3. Siebanalyse	51
3.4. Farbstoffverteilung	54
3.5. Auswertung des Designs	54
3.6. Untersuchungen zur Interpretation der Effekte und Wechselwirkungen	57
3.6.1. Verteilung der Laktose zwischen den Kornklassen	57
3.7. Diskussion der Effekte und Wechselwirkungen	60

	Seite
3.7.1. Wechselwirkung AB	60
3.7.2. Effekt C	61
3.7.3. Wechselwirkung AC	62
4. Einfluß der Feuchtmischzeit	62
4.1. Versuchsplanung	62
4.2. Herstellung der Granulate	62
4.3. Siebanalyse	63
4.4. Farbstoffverteilung	64
5. Einfluß der Korngrößenverteilung der Füllstoffe	66
5.1. Versuche mit engen Kornfraktionen der Laktose	66
5.1.1. Versuchsplanung	66
5.1.2. Herstellung der Granulate	68
5.1.3. Siebanalyse	69
5.1.4. Farbstoffverteilung	70
5.1.5. Oberflächenverteilung	73
5.2. Versuche mit engen Kornfraktionen der Laktose und Kartoffelstärke	77
5.2.1. Versuchsplanung	77
5.2.2. Herstellung der Granulate	78
5.2.3. Siebanalyse	79
5.2.4. Farbstoffverteilung	80
5.2.5. Auswertung des Designs	82
5.2.6. Verteilung der Laktose zwischen den Kornklassen	83
5.3. Versuche mit feinen Laktosefraktionen	87
5.3.1. Versuchsplanung	87
5.3.2. Herstellung der Granulate	88
5.3.3. Siebanalyse	88
5.3.4. Farbstoffverteilung	89
5.3.5. Auswertung des Designs	89
5.3.6. Diskussion der Effekte und Wechselwirkungen	92
5.4. Abhängigkeit der Farbstoffverteilung von der Feinheit der Laktose	93

	Seite
5.4.1. Versuchsplanung	93
5.4.2. Herstellung der Granulate	94
5.4.3. Siebanalyse	94
5.4.4. Farbstoffverteilung	96
6. Einfluß auf die Gehaltseinheitlichkeit	96
6.1. Entmischmodell	96
6.2. Entmischen auf der Tablettenmaschine	101
6.3. Herstellung der Granulate	102
6.4. Siebanalyse	103
6.5. Farbstoffverteilung	103
6.6. Tablettieren	105
6.6.1. Gewichtseinheitlichkeit	105
6.6.2. Gehaltseinheitlichkeit	107
7. Schlußfolgerung	111
C. Praktischer Teil	115
I. Untersuchungen zur Verteilung von Farbstoffen zwischen Kornklassen von Granulaten	115
1. Einfluß des Brechens der Granulate, des Maisstärkegehalts und der Art der Farbstoff- zugabe bei hydrophilem Farbstoff	115
1.1. Versuchsplanung	115
1.2. Herstellung der Granulate	116
1.3. Siebanalyse	123
1.4. Farbstoffverteilung	130
1.5. Untersuchungen zur Interpretation der Effekte und Wechselwirkungen	133
1.5.1. Einfluß des Brechens	133
1.5.2. Verteilung der Laktose zwischen den Kornklassen	135
2. Einfluß des Brechens der Granulate, des Maisstärkegehalts und des Mischsystems bei hydrophobem Farbstoff	136
2.1. Versuchsplanung	136

2.2. Herstellung der Granulate	141
2.3. Siebanalyse	143
2.4. Farbstoffverteilung	143
3. Einfluß der Granulierflüssigkeit, des Maisstärkegehalts und der Benetzbarkeit des Farbstoffs	145
3.1. Versuchsplanung	145
3.2. Herstellung der Granulate	145
3.3. Siebanalyse	147
3.4. Farbstoffverteilung	147
3.5. Untersuchungen zur Interpretation der Effekte und Wechselwirkungen	148
3.5.1. Verteilung der Laktose zwischen den Kornklassen	148
4. Einfluß der Feuchtmischzeit	149
4.1. Herstellung der Granulate	149
4.2. Siebanalyse	150
4.3. Farbstoffverteilung	150
5. Einfluß der Korngrößenverteilung der Füllstoffe	151
5.1. Versuche mit engen Kornfraktionen der Laktose	151
5.1.1. Versuchsplanung	151
5.1.1.1. Bestimmung der Korngrößenverteilung von Maisstärke und Laktose	151
5.1.1.2. Präparative Darstellung von Kornfraktionen der Laktose	153
5.1.2. Herstellung der Granulate	154
5.1.3. Siebanalyse	155
5.1.4. Farbstoffverteilung	155
5.1.5. Oberflächenverteilung	156
5.1.5.1. Zerstörung der Granulatfraktionen	156
5.1.5.2. Bestimmung der spezifischen Oberfläche	157

	Seite
5.2. Versuche mit engen Kornfraktionen der Laktose und Kartoffelstärke	158
5.2.1. Versuchsplanung	
5.2.2. Herstellung der Granulate	160
5.2.3. Siebanalyse	162
5.2.4. Farbstoffverteilung	162
5.2.5. Verteilung der Laktose zwischen den Kornklassen	162
5.3. Versuche mit feinen Laktosefraktionen	162
5.3.1. Versuchsplanung	162
5.3.2. Herstellung der Granulate	163
5.3.3. Siebanalyse	163
5.3.4. Farbstoffverteilung	163
5.4. Abhängigkeit der Farbstoffverteilung von der Feinheit der Laktose	164
5.4.1. Versuchsplanung	164
5.4.2. Herstellung der Granulate	164
5.4.3. Siebanalyse	164
5.4.4. Farbstoffverteilung	164
6. Einfluß auf die Gehaltseinheitlichkeit	165
6.1. Herstellung der Granulate	165
6.2. Siebanalyse	165
6.3. Farbstoffverteilung	166
6.4. Tablettieren	166
6.4.1. Gewichtseinheitlichkeit	167
6.4.2. Gehaltseinheitlichkeit	167
D. Tabellenanhang	168
E. Zusammenfassung	180
Literaturverzeichnis	184
Lebenslauf	

A. EINLEITUNG

Feste orale Arzneiformen hatten am gesamten Arzneimittelumsatz in Westdeutschland 1974 einen wertmäßigen Anteil von ca. 65 % (1). Unter ihnen sind Tabletten besonders zahlreich, da sie u.a. relativ einfach in Massen produziert und leicht eingenommen werden können.

Im Hinblick auf die Anwendung sind folgende Qualitätskriterien bei der Entwicklung von Tablettenformulierungen zu berücksichtigen:

1. Freisetzung des Arzneistoffs in der vorgegebenen Weise (Zerfallszeit, Auflösungsgeschwindigkeit)
2. Biologische Verfügbarkeit, d.h. optimale Resorption und Zuführung zum Wirkort
3. Dosierungsgenauigkeit
4. Stabilität in physikalischer und chemischer Hinsicht
5. Physiologische Verträglichkeit
6. Mechanische Härte und Festigkeit (Druckfestigkeit, Friabilität)
7. Freiheit von mikrobiologischen und chemischen Kontaminationen
8. Geschmack.

Unter diesen Anforderungen kommt der Dosierungsgenauigkeit eine große Bedeutung zu.

Bis zum Inkrafttreten der 17. Ausgabe des Arzneibuchs der USA (USP XVII) (2) wurde der Gehalt von Tabletten und ähnlichen einzeldosierten Formen durch die Analyse einer Mischprobe aus mehreren Einzeldosen geprüft. TRAIN (3) wies auf die mangelhafte Aussagefähigkeit einer solchen Bestimmung für den Gehalt der einzelnen Tablette hin, der schließlich vom Therapeutischen her das wichtigere Gütemaß ist. Mit der Entwicklung analytischer Verfahren größerer Empfindlichkeit konnten dann die USP XVII und das National Formulary 12 (NF XII) (4) einen Test auf Gehaltseinheitlichkeit der Einzeldosen

('content uniformity') für bestimmte niedrig dosierte Tablettenformulierungen vorschreiben.

Inwieweit Probleme der 'content uniformity' in der Praxis auftreten, zeigt eine Untersuchung der Ursachen für Rückrufe von Tablettenchargen in den USA (5). In einem 10- Monatsintervall der Jahre 1969/70 war in 11 von 60 Fällen eine ungenügende Einheitlichkeit des Gehalts der Grund für den Rückruf aus dem Handel. Da die Zahl der niedrig dosierten hochwirksamen Arzneistoffe ständig weiter steigt, muß der Pharmazeutische Technologe diesem Problem auch in Zukunft besondere Beachtung schenken.

Der Gehalt der Einzeldosis ist von deren Gewicht und von der Konzentration des Wirkstoffs in der aus der Mischung abgeteilten Menge und somit von der Mischungshomogenität abhängig. Für die Homogenität der Mischung ist die gleichmäßige Verteilung im Granulat entscheidend. Da sich freifließende Granulate leicht nach der Korngröße entmischen können, kann die Verteilung des Wirkstoffs zwischen den Kornklassen einen Einfluß auf die Homogenität haben. Bei der Untersuchung zahlreicher Granulate wurden unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen in den einzelnen Kornklassen gefunden.

Ziel dieser Arbeit war es, die Ursachen einer ungleichen Verteilung von niedrig dosierten Wirkstoffen zwischen Kornklassen von konventionell hergestellten Granulaten zu ermitteln. Außerdem sollten Möglichkeiten und Bedingungen einer gleichmäßigeren Verteilung gesucht werden.

B. THEORETISCHER TEIL UND DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

I. Gehaltseinheitlichkeit und Granulieren

1. Einflußgrößen der Gehaltseinheitlichkeit

Die Parameter, die den Gehalt der abgeteilten Einzeldosis beeinflussen, sind am Beispiel einer Tabelle in dem Schema der Abb. 1 zusammengefaßt.

Diesem Überblick kann man entnehmen, daß die Gehaltseinheitlichkeit grundsätzlich von den Faktoren Einheitlichkeit des Gewichts und Homogenität der Mischung abhängt.

Quantitativ ergeben sich hier folgende Beziehungen (6):

Mit y_i sei das Gewicht der einzelnen Tablette und mit $\bar{y}$ das arithmetische Mittel der Tablettengewichte aus n_y Bestimmungen nach

$$\bar{y} = \frac{\sum_1^{n_y} y_i}{n_y} \quad \text{bezeichnet.}$$

Weiterhin sei p_i der Anteil des Wirkstoffs an der Gesamtmenge der Einzeldosis (Gewicht/Gewicht) und $\bar{p}$ der Mittelwert aus n_p Bestimmungen. Dann ergibt sich, daß die mittlere Menge des Wirkstoffs in der einzelnen Tablette

$$\bar{x} = \bar{y} \cdot \bar{p} \quad \text{ist.}$$

Als Maß für die Abweichung der einzelnen Meßwerte vom Mittelwert wird die Standardabweichung s ermittelt, die sich z.B. für das Tablettengewicht folgendermaßen berechnet:

$$s_y = \sqrt{\frac{\sum_1^{n_y} (y_i - \bar{y})^2}{n_y - 1}}.$$

Das Quadrat der Standardabweichung (Varianz) der Wirkstoffmenge in den Tabletten ist dann:

$$s_x^2 = \bar{y}^2 \cdot s_p^2 + \bar{p}^2 \cdot s_y^2 + \left(1 - \frac{1}{n_y} - \frac{1}{n_p}\right) \cdot s_y^2 \cdot s_p^2.$$

Hieraus geht hervor, daß der Einfluß der Varianz der Tablettengewichte s_y^2 mit kleiner werdendem Anteil des Wirkstoffs an der Mischung $\bar{p}$ geringer wird, was auch anschaulich leicht verständlich ist. So konnten Untersuchungen (7,8,9) zum Verhältnis der Gewichtseinheitlichkeit zur Gehaltseinheitlichkeit bei geringem Wirkstoffanteil keine Korrelation zwischen diesen Größen finden.

Gebräuchlicher als die absoluten Standardabweichungen sind die dimensionslosen relativen Standardabweichungen oder Variationskoeffizienten, die auf den Mittelwert bezogen sind; z.B.

$$s_{x_{rel}} = \frac{s_x}{\bar{x}}.$$

Häufig werden sie auch in % angegeben; z.B.

$$s_{x_{rel}} [\%] = \frac{s_x}{\bar{x}} \cdot 100.$$

Formuliert man die obige Gleichung damit, ergibt sich:

$$\frac{s_x^2}{\bar{x}^2} = \frac{s_p^2}{\bar{p}^2} + \frac{s_y^2}{\bar{y}^2} + \left(1 - \frac{1}{n_y} - \frac{1}{n_p}\right) \cdot \frac{s_y^2 \cdot s_p^2}{\bar{p}^2 \cdot \bar{y}^2}$$

$$s_{x_{rel}}^2 = s_{p_{rel}}^2 + s_{y_{rel}}^2 + \left(1 - \frac{1}{n_y} - \frac{1}{n_p}\right) \cdot s_{y_{rel}}^2 \cdot s_{p_{rel}}^2$$

Der letzte Term dieser Gleichung wird im allgemeinen wegen seiner geringen Größe vernachlässigt, und es ergibt sich:

$$s_{x_{rel}}^2 = s_{p_{rel}}^2 + s_{y_{rel}}^2.$$

Mit dieser Gleichung wird der Einfluß der Homogenität der Verteilung des Wirkstoffs bei niedriger Dosierung besonders deutlich. Wenn die absolute Standardabweichung des Anteils an der Einzeldosis gleich bleibt, wird die relative Standardabweichung umgekehrt proportional dem mittleren Anteil $\bar{p}$ sein. Die Schwierigkeiten mit der Gehaltseinheitlichkeit von niedrig dosierten Wirkstoffen werden so verständlich. Da heute eine Vielzahl hochwirksamer Arzneistoffe verarbeitet werden muß und eine Tablette ca. 50 mg wiegen sollte, um noch gut handhabbar zu sein, sind Mischungsverhältnisse von 1 : 100 und weniger relativ häufig.

1.1. Homogenität der Mischung

1.1.1. Theoretische Homogenität der Mischung

Jeder Mischvorgang von endlich kleinen Partikeln kann nur eine Homogenität erreichen, die einer Zufallsverteilung der Mischkomponenten entspricht, sofern nicht ein ordnendes Element, z.B. in Form der Anziehungskräfte zwischen Natrium- und Chloridionen in einem Kochsalzkristall, wirksam ist. In Abb. 2 ist die Zufallsverteilung von je 50 schwarzen und weißen Partikeln einer geordneten Verteilung gegenübergestellt (10).

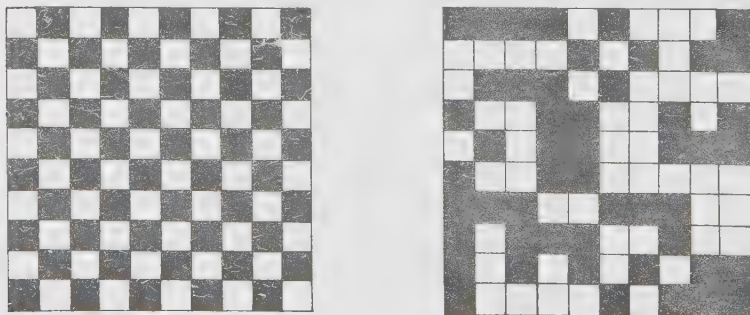


Abb. 2 Geordnete Mischung und Zufallsmischung

1.1.2.1. Entmischen freifließender Schüttgüter (14)

Grundlage des Entmischens freifließender Haufwerke sind Unterschiede in folgenden physikalischen Eigenschaften der Teilchen (in der Reihenfolge ihrer Bedeutung):

1. Größe: Teilchengrößenunterschiede sind in den weit-
aus meisten Fällen für Entmischungen verantwortlich.
2. Dichte: Im Gegensatz zum Mischen in Suspensionen
ist der Einfluß von Dichteunterschieden in Feststoff-
mischungen häufig gering. Lediglich beim Mischen in
der Wirbelschicht geben Dichtedifferenzen Anlaß zu
größeren Entmischungen (15).
3. Form: Formunterschiede haben nur bei großen Diffe-
renzen eine Bedeutung.
4. Elektrostatische Aufladung: Die Bedeutung dieses
Parameters hängt stark vom Mischertyp ab. In Wirbel-
schichten und Fallmischern kann Elektrostatik ein
gutes Mischergebnis verhindern.

Bei Unterschieden in der Größe und Dichte der Par-
tikeln können folgende Entmischmechanismen wirksam
werden:

1. Perkolation: Kleine oder spezifisch schwere Teil-
chen fallen bei einem Bewegungsvorgang schneller
in sich bildende Lücken nach unten als große und
spezifisch leichte. Perkolationen treten u.a. beim
Aufschütten eines Schüttkegels (16, 17), vgl.
Seite 98 , und bei Vibrationen (18, 19) auf.
2. Aufsteigen großer Teilchen unter Vibration (20):
Wird ein Haufwerk mit wenigen großen Teilchen ei-
ner vertikalen Vibration ausgesetzt, so zeigen
sich die großen Partikeln bald an der Oberfläche.

Diese Entmischungen sind nicht nur im Mischer selbst,
sondern bei allen folgenden Transport- und Dosierungs-
operationen wirksam. Schon durch das Entleeren des
Mischers kann die Homogenität bedeutend gemindert wer-
den (21).

2. Granulieren

2.1. Aufgaben des Granulierens

Die geringe Korngröße der Wirkstoffmischungen, die aus Gründen der statistischen Mischgüte und der Freisetzung des Wirkstoffs aus der Arzneiform nötig ist, steht einer direkten Verwendung für Dosierungsoperationen im allgemeinen entgegen. Obwohl in den letzten Jahren viele Fortschritte im Bereich der Direktkomprimierung erzielt wurden, ist vielfach eine Granulierung der Pulvermischung unumgänglich. Ziele dieser Kornvergrößerung sind (22, 23):

1. Verbesserung der Fließfähigkeit und der Gleichmäßigkeit des Fließens. Dadurch wird über die Einheitlichkeit der Schüttdichte die Gewichtseinheitlichkeit beeinflusst.
2. Erhöhung der interpartikulären Kräfte durch Verdichtung und ggf. Bindemittelzusatz, um das Komprimieren zu einem Formling zu erleichtern.
3. Fixierung des Wirkstoffs im Gemisch, um damit Entmisch Tendenzen entgegenzuwirken.
4. Verminderung der Staubbildung, die 'cross contamination' und Maschinenprobleme zur Folge haben kann.

2.2. Beurteilung des Granulierens für die Gehaltseinheitlichkeit

Bei allen Granulierverfahren entstehen mehr oder minder breite Verteilungen von Korngrößen. Wegen der Fließfähigkeit der Granulate ist die Tendenz zum Entmischen der Korngrößen voneinander verstärkt. Solche Entmischungen prägen sich einmal in der Schüttdichte aus, da die Packung von Teilchen von deren Größe und Größenverteilung abhängig ist (24, 25). Ein Granulat mit guter Fließfähigkeit braucht deshalb nicht zu einer guten Gewichtseinheitlichkeit der Einzeldosen zu führen. So

fanden KRISTENSEN und JENSEN (26) keine Korrelation zwischen der Fließfähigkeit des Granulats und der Gewichtseinheitlichkeit von Tabletten. Als Ursache nehmen sie Entmischungen im Fülltrichter und auf dem Matrizenisch an.

Zum anderen wird die Homogenität der Mischung negativ beeinflusst, wenn der Wirkstoff ungleichmäßig zwischen den Kornklassen des Granulats verteilt ist. In diesem Fall ist die in Abschn. 2.1. erwähnte Fixierung des Wirkstoffs in der Mischung von der Granulatkorngröße abhängig, so daß sich deren Entmischung auf die Homogenität auswirkt. Die Beziehungen sind im Schema der Abb. 3 dargestellt.

Zur Beurteilung der einzelnen Verfahrensschritte zur Herstellung von Tabletten hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die Mischgüte haben einige Autoren auch das Granulieren untersucht (8, 27, 28). TAWASHI und SPEISER (27) finden bei Reserpinmischungen mit einem Mischungsverhältnis von 1 : 850 eine verminderte Homogenität nach dem Granulieren; sie führen dies auf Unterschiede in der Benetzbarkeit der Komponenten zurück.

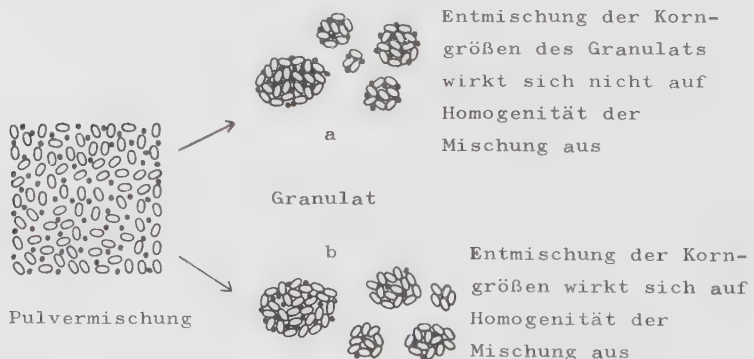


Abb. 3 Gleichmäßige (a) und ungleichmäßige (b) Verteilung von Wirkstoffen zwischen Korngrößen von Granulaten

2.3. Verteilung von Wirkstoffen zwischen Kornklassen von Granulaten

Die Verteilung des Aktivstoffs zwischen den Kornklassen von Granulaten untersuchten BANKER u.a. (28) und LACHMAN und SYLWESTROWICZ (8). Bei Konzentrationen des Aktivstoffs von 0,5 % und 5 % wird in beiden Arbeiten eine Anreicherung in den groben Granula festgestellt. Dies wird teilweise als Einzelerrscheinung gewertet, und systematische Untersuchungen zu den Ursachen liegen nicht vor.

Untersuchungen an zahlreichen Granulaten aus der Entwicklung der SANDOZ AG haben gezeigt, daß eine ungleiche Verteilung zwischen den Kornklassen beim Granulieren niedrig dosierter Wirkstoffe praktisch immer auftritt (29). Die Diagramme der Abb. 4 und 5 geben zwei Beispiele^{*}.

Die Wirkstoffverteilung in % des Sollwerts ist als Histogramm über dem Siebdurchgang aufgetragen. Die Breite einer Säule entspricht dem Anteil der Fraktion am Gesamtgranulat, und die Korngrößen der Siebfraktionen sind in den Säulen angegeben.

Die Bilanz ist der mit der Kornklassenbreite gewichtete Mittelwert der Wirkstoffgehalte.

Bei der konventionellen Feuchtgranulation wurde das Verteilungsmuster der Abb. 4 sehr häufig gefunden, während die Verteilung der Wirkstoffe bei Wirbelschichtgranulation sehr unterschiedliche Anreicherungen zeigte. Bei einem konventionell hergestellten Granulat würde also das Absieben der Feinanteile, z.B. zur Verbesserung der Fließfähigkeit, zu einem durchschnittlich zu hohen Gehalt des Restgranulats führen.

* Herrn W. CZARNECKI, SANDOZ AG, Basel, danke ich für die Überlassung der Unterlagen herzlich.

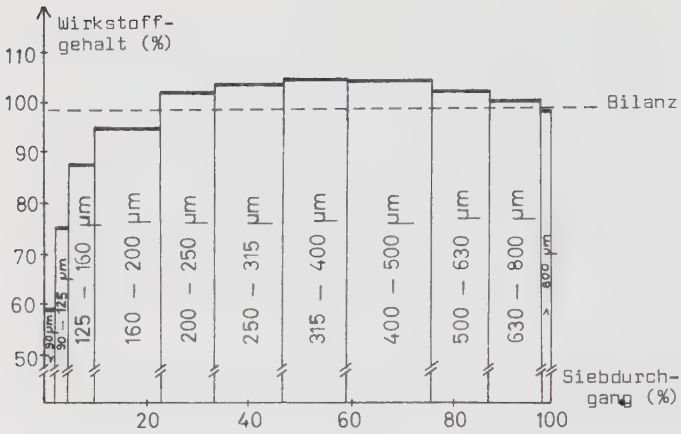


Abb. 4 Konventionelle Feuchtgranulation
2,5 mg Wirkstoff auf 140 mg Granulat

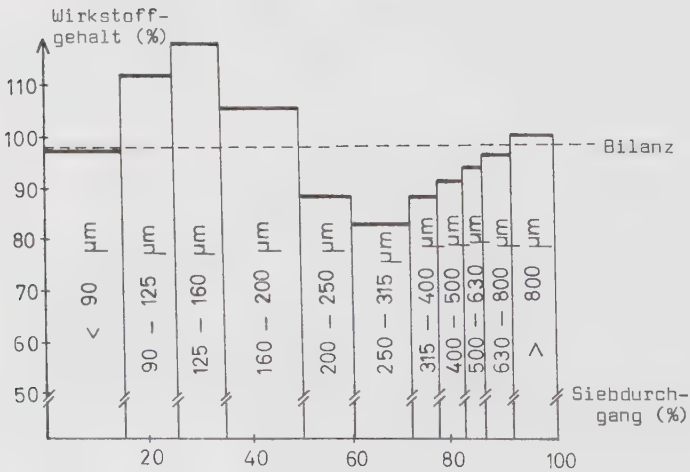


Abb. 5 Wirbelschichtgranulation
1 mg Wirkstoff auf 120 mg Granulat

Diese Befunde waren der Ausgangspunkt für systematische Untersuchungen der Parameter, die die Verteilung zwischen den Kornklassen beeinflussen. Um bei der Vielzahl der nötigen Analysen die Analytik einfach zu gestalten, wurden Farbstoffe als Wirkstoffmodelle eingesetzt. Versuche hatten ergeben, daß die Verteilung von Farbstoffen und Wirkstoffen weitgehend vergleichbar ist.

II. Untersuchungen zur Verteilung von Farbstoffen zwischen Kornklassen von Granulaten

Alle Granulate wurden durch konventionelle Feuchtgranulation hergestellt (s. Prakt. Teil). Die Farbstoffe wurden ausschließlich in einer Dosierung von weniger als 0,5 % verarbeitet. Der Bereich dieser Mischverhältnisse ist ohnehin durch besondere Anforderungen an die Mischgüte gekennzeichnet (s.o.), so daß hier am häufigsten Schwierigkeiten mit der Gehaltseinheitlichkeit auftreten werden. Entsprechend den statistischen Forderungen für die Partikelgröße bei niedriger Dosierung wurden die Substanzen in feinvermahlenem Zustand verwendet oder in der Granulierflüssigkeit gelöst.

1. Einfluß des Brechens der Granulate, des Maisstärkegehalts und der Art der Farbstoffzugabe bei hydrophilem Farbstoff

1.1. Versuchsplanung

Die Untersuchung verschiedener Parameter der Granulatherstellung und -zusammensetzung, die wahrscheinlich einen Einfluß auf die Farbstoffverteilung haben, wurde mit Hilfe der statistischen Versuchsplanung nach dem 'Factorial Design' ausgeführt (30, 31).

1.1.1. Factorial Design

Die faktorielle Versuchsplanung wurde zum Zweck der Rationalisierung des Versuchsaufwands bei vielen Einflußgrößen entwickelt. Das Vorgehen zum Aufbau eines

Designs läßt sich wie folgt beschreiben:

Jede zu untersuchende Einflußgröße wird als Faktor bezeichnet und mit einem großen lateinischen Buchstaben charakterisiert. Es kann sich dabei sowohl um quantitative Faktoren, wie z.B. den Gehalt des Granulats an Maisstärke, als auch um qualitative Faktoren, wie z.B. den eingesetzten Mischer oder die Granulierflüssigkeit, handeln. In dieser Arbeit werden ausschließlich sog. 2^n - Designs verwendet. In dieser Bezeichnung gibt die Basis 2 an, daß die Faktoren in zwei verschiedenen Weisen eingesetzt werden; man spricht von einem unteren und einem oberen Niveau, die mit einem (+) bzw. (-) - Zeichen gekennzeichnet werden. Der Exponent bezeichnet die Anzahl der Faktoren. Also werden in einem 2^3 - Design 3 Faktoren auf jeweils 2 Niveaus geprüft. Damit vorhandene Einflüsse möglichst deutlich werden, wählt man bei quantitativen Faktoren die Niveaus mit einem großen Abstand zueinander.

Die Niveaus der Faktoren werden dann für die einzelnen Versuche des Plans in einer bestimmten Weise festgelegt. Die Versuchskombinationen und ihre Ergebnisse in Form der Zielgröße werden mit kleinen lateinischen Buchstaben gekennzeichnet. Befinden sich in einem Versuch die Faktoren A und B auf dem oberen und alle anderen Faktoren auf dem unteren Niveau, lautet die Bezeichnung der Versuchskombination 'ab'. Sind alle Faktoren auf dem unteren Niveau, kennzeichnet man diese Versuchskombination mit (1). Für ein 2^3 - Design benötigt man entsprechend der Bezeichnung $2^3 = 8$ Versuche, die alle möglichen Kombinationen umfassen. Die Tabelle 1 zeigt den Versuchsplan für ein solches Design.

Die Wirkung eines Faktors auf die Zielgröße wird als Effekt bezeichnet. Effekte lassen sich in Factorial Designs besonders einfach berechnen, da der Versuchsplan durch eine hohe Symmetrie gekennzeichnet ist.

Ordnet man jeder Raumrichtung einen Faktor eines 2^3 -Designs zu, so läßt sich die Lage der einzelnen Versuche als Würfel graphisch darstellen (30) (Abb. 6).

Bezeichnung der Versuchskombination	Niveau des Faktors		
	A	B	C
(1)	-	-	-
a	+	-	-
b	-	+	-
ab	+	+	-
c	-	-	+
ac	+	-	+
bc	-	+	+
abc	+	+	+

Tab. 1 Versuchsplan für ein 2^3 -Design

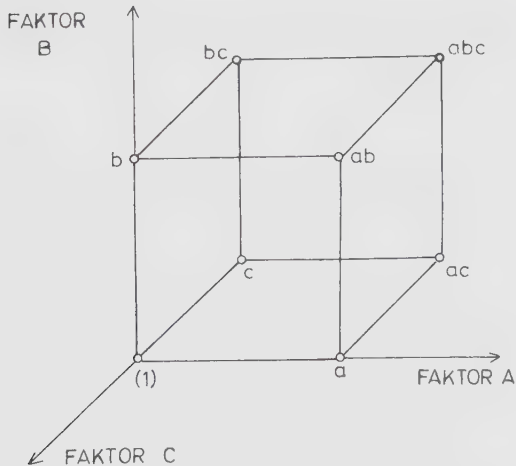


Abb. 6 2^3 -Design als Würfel

Für die Berechnung eines Designs ist entscheidend, daß die Effekte orthogonal zueinander sind, was sich mit

Hilfe der Vektorrechnung beweisen läßt (31). Orthogonale Effekte stehen paarweise aufeinander senkrecht und beeinflussen sich nicht gegenseitig; d.h. jeder Effekt kann ohne Störung durch die anderen Effekte und auch nicht aus diesen berechnet werden. Die Effekte werden mit den gleichen großen Buchstaben wie die Faktoren bezeichnet. In einem 2^3 -Design berechnet sich der Effekt A als Mittel der Unterschiede der Versuchsergebnisse mit Faktor A auf dem (+)-Niveau zu denen mit Faktor A auf dem (-)-Niveau:

$$A = \frac{1}{4} \cdot [(a + ab + ac + abc) - (1) - b - c - bc]$$

Alle 8 Versuche werden also für die Berechnung herangezogen. Der mit dieser Gleichung ermittelte Wert bezieht sich auf den Effekt des Faktors, wenn vom Versuch (1) ausgegangen wird. Mit Rücksicht auf die statistische Auswertung des Designs bezieht man aber besser auf den Mittelwert aller Versuche (Zentrum des Würfels). Deshalb muß der Effekt A noch durch 2 dividiert werden, und es ergibt sich:

$$A = \frac{1}{8} \cdot (a + ab + ac + abc - (1) - b - c - bc)$$

Einen besonderen Vorteil bieten Faktorenversuchspläne dadurch, daß auch Wechselwirkungen der Faktoren ermittelt werden können. Für sie gilt durch die Orthogonalität ebenfalls, daß sie unabhängig von den anderen Effekten und Wechselwirkungen berechenbar sind.

Sind allerdings in einem Design die Wechselwirkungen sehr groß gegenüber den einfachen Effekten, so können sie die Berechnung der einfachen Effekte beeinflussen (vgl. Abschn. 3.5.). Eine Wechselwirkung AB beinhaltet den Befund, daß das Ergebnis der Versuche mit den Faktoren A und B auf dem oberen Niveau sich nicht aus der Addition der Einzeleffekte A und B ergibt. Vielmehr ist eine verstärkte oder verminderte Wirkung auf die Zielgröße festzustellen. Die Wechselwirkung AB ist der mittlere Unterschied in der A- Wirkung bei B auf dem

oberen Niveau zu der A- Wirkung bei B auf dem niedrigen Niveau:

A- Wirkung bei B auf dem unteren Niveau:

$$\frac{ac - c}{2} \quad \text{oder} \quad \frac{a - (1)}{2}$$

A- Wirkung bei B auf dem oberen Niveau:

$$\frac{ab - b}{2} \quad \text{oder} \quad \frac{abc - bc}{2}$$

Demnach der mittlere Unterschied:

$$AB = \frac{1}{4} \cdot [(ab - b) + (abc - bc) - (a - (1)) - (ac - c)]$$

$$AB = \frac{1}{4} \cdot (abc + ab + c + (1) - a - b - ac - bc)$$

Aus Symmetriegründen und für die Vergleichbarkeit mit den einfachen Effekten wird dieser Ausdruck wiederum durch 2 dividiert.

Ein 2^3 - Design gibt insgesamt 3 einfache Effekte, 3 zweifache Wechselwirkungen (AB, AC, BC) und die dreifache Wechselwirkung ABC. Eine dreifache Wechselwirkung ABC zeigt an, daß die einfachen Effekte von den zweifachen Wechselwirkungen abhängen, also daß z.B. der Effekt des Faktors C von der Wechselwirkung AB abhängt. Die Wechselwirkung ABC berechnet sich demnach zu:

$$ABC = \frac{1}{8} \cdot \left[(abc - ab) - (c - (1)) - \left\{ (bc - b) - (c - (1)) \right\} - \left\{ (ac - a) - (c - (1)) \right\} \right]$$

$$ABC = \frac{1}{8} \cdot (abc + a + b + c - ab - ac - bc - (1))$$

Höhere Wechselwirkungen sind im allgemeinen sehr schwer zu interpretieren, und sie werden meistens der Versuchsstreuung zugeschrieben. Bei den Versuchsplänen dieser Arbeit konnte nie eine statistisch signifikante dreifache Wechselwirkung ABC gefunden werden.

Über den Einfluß eines Faktors auf die Zielgröße im Bereich zwischen dem unteren und oberen Niveau können mit 2^n - Designs keine Informationen gewonnen werden. Eine nichtlineare Abhängigkeit kann vermutet werden, wenn eine Wechselwirkung sehr groß gegenüber den zugehörigen einfachen Effekten ist. Am besten erweitert man dann den Versuchsplan mit Versuchen auf einem mittleren Niveau oder setzt Factorial Designs höherer Ordnung ein, wie das 'Central Composite Design', das die Beschreibung der Effekte mit Gleichungen zweiten Grades möglich macht (30, 32). In der vorliegenden Arbeit ist diese Methodik nicht eingesetzt worden, da die Faktoren nicht alle quantifizierbar waren und bei den quantifizierbaren Faktoren in unserem Falle eine Bearbeitung nach der klassischen Methode ausreichend erschien, d.h. ein Faktor wurde allein in seiner Wirkung auf die Zielgröße untersucht.

Bei hohen Wechselwirkungen in einem Design müssen grundsätzlich alle Effekte und Wechselwirkungen vorsichtig beurteilt werden (s. Abschn. 3.5.).

1.1.2. Faktoren des Designs

Die Faktoren eines 2^3 - Designs und ihre Niveaus gehen aus der Tab. 2 hervor.

	(+)- Niveau	(-)- Niveau
Faktor A	Granulat nach dem Vortrocknen durch 1 mm # -Sieb brechen	Granulat nach dem Vortrocknen durch 2,15 mm # -Sieb desagglomerieren
Faktor B	65 % Maisstärke	10 % Maisstärke
Faktor C	0,1 % Tartrazin, in der Granulierflüssigkeit gelöst	0,4 % Tartrazin-Pigment (mikronisiert), trocken zugemischt

Tab. 2 Faktoren und Niveaus des 2^3 - Designs

Der zweite Füllstoff war in allen Granulaten pulverisierte Laktose. Mit Wasser als Granulierflüssigkeit wurden als Bindemittel 5 % Polyvinylpyrrolidon (PVP) (Kollidon® 30) eingesetzt.

Laktose wurde wegen ihrer weiten Verbreitung als Konstituens in Granulaten verwendet. Sie zeichnet sich durch weitgehende physiologische Indifferenz, gute Verdaulichkeit und in den meisten Fällen ausreichende chemische Stabilität aus (33). Da die Zerfallbarkeit von reinen Laktosetabletten allerdings nicht befriedigend ist, wird einem Basisgranulat in der Regel Stärke beigegeben. Wegen der günstigen mikrobiologischen Reinheit und der im Vergleich zu den anderen Stärken (wie Reis-, Kartoffel- und Weizenstärke) relativ geringen Restfeuchtigkeit wird Maisstärke am meisten verwendet. Die gewählten Niveaus für Faktor B entsprechen gebräuchlichen Konzentrationen.

Der Farbstoff Tartrazin (FD&C Yellow No.5) ist ein verbreiteter Lebensmittelfarbstoff, der auch zur Färbung von Pharmazeutika dient.* Der in der Granulierflüssigkeit gelöste Farbstoff stellt ein Natriumsalz der anionischen Azoverbindung dar, während der wasserunlösliche Pigmentfarbstoff durch Fällung mit Aluminiumhydroxid gewonnen wird (34).

1.2. Herstellung der Granulate

Jeder Versuch des Designs wurde zweimal ausgeführt, um eine Schätzung der Varianz der Ergebnisse zu erhalten (s. Abschn. 1.5.2.). Die Reihenfolge wurde mit Zufallszahlen aus einer Tabelle (31) festgelegt, so

* In jüngerer Zeit wird allerdings Tartrazin wegen möglicher allergisierender Wirkung besonders von schwedischen Klinikern abgelehnt.

daß der Einfluß möglicher trendmäßiger Fehler vermindert wurde. Die Einzelheiten der Herstellung können dem praktischen Teil entnommen werden.

1.3. Siebanalyse

Neben Druckfestigkeit, Friabilität, Form und Porosität ist die Korngrößenverteilung ein wichtiges Charakteristikum von Granulaten, das andere Eigenschaften bestimmt, wie Schüttdichte und Fließfähigkeit. Bei der konventionellen Feuchtgranulation entstehen relativ breite Korngrößenverteilungen, die meistens mit Hilfe einer Siebanalyse bestimmt werden. Um die dabei gefundenen Verteilungen in den einzelnen Kornklassen mit möglichst wenigen Kennzahlen beschreiben zu können, sind in der Verfahrenstechnik Verteilungsfunktionen entwickelt worden (35).

Nach der Mengenart unterscheidet man zwischen Anzahl- und Massenverteilungen; Anzahlverteilungen beschreiben die Zahl der Teilchen in Abhängigkeit von der Größe, während Massenverteilungen die Masse der einzelnen Teilchengrößen als Funktion der Größe darstellen. Für kugelige Partikeln kann man eine Anzahlverteilung leicht mit Hilfe der Formel für das Kugelvolumen in eine Massenverteilung umrechnen:

$$m = \frac{\pi}{6} d^3 \cdot \rho \quad ,$$

wobei m die Masse des Teilchens vom Durchmesser d und ρ dessen Dichte ist.

Die Dichte darf dann nicht korngrößenabhängig sein. Bei der Korngrößenanalytik durch Siebung werden Massenverteilungen erhalten. Die Darstellung von Kornverteilungen kann als Mengenanteil-dichte oder als Mengenanteilsumme über dem Feinheitsmerkmal erfolgen.

Zur Charakterisierung von Granulaten haben sich zwei Verteilungen bewährt, die eine gute Annäherung an die gefundenen Werte erlauben (36).

1. RRS-B- Verteilung

Die von den Autoren ROSIN, RAMMLER und SPERLING gefundene Korngrößenverteilung lautet in der von BENNET vorgeschlagenen Schreibweise:

$$R(x) = 1 - D(x) = e^{-\left(\frac{x}{x'}\right)^n}$$

worin: $R(x)$: Rückstand bei der Korngröße x

$D(x)$: Durchgang (Massenanteilsumme) bei der Korngröße x

x : Korngröße

n : Korngleichmäßigkeitsparameter

$x' = d'$: Charakteristische Korngröße, die einem Rückstand von $R(x') = \frac{1}{e} = 0,368 = 36,8 \%$ entspricht

Die Parameter der RRS-B- Verteilung sind n und x' ($=d'$).

Durch zweimaliges Logarithmieren kann die Funktion linearisiert werden:

$$R(x) = e^{-\left(\frac{x}{x'}\right)^n}$$

$$\frac{1}{R(x)} = e^{\left(\frac{x}{x'}\right)^n}$$

$$\ln \ln \frac{1}{R(x)} = n \cdot \ln x - n \cdot \ln x'$$

Die Verteilung kann deshalb in einer graphischen Darstellung mit doppeltlogarithmischer Ordinatenenteilung für den reziproken Wert des Rückstands R und logarithmischer Abszissentheilung für die Korngröße x als Gerade dargestellt werden. Die Geradensteigung ist gleich dem Korngleichmäßigkeitsparameter n . Eine derartige Darstellung ist im Körnungsnetz nach DIN 66145 normiert.

Die RRS-B- Verteilung beschreibt also eine Massenanteilsumme.

2. Logarithmische Normalverteilung

Die logarithmische Normalverteilung leitet sich von der Gaußschen Normalverteilung ab; anstelle der Korngröße x selbst ist deren Logarithmus normalverteilt.

Massenanteilsunsumme nach der logarithmischen Normalverteilung:

$$D(x) = \frac{1}{\sigma_G \sqrt{2\pi}} \cdot \int_{-\infty}^x e^{-\frac{1}{2} \cdot \left(\frac{\ln x - \ln \bar{x}}{\sigma_G} \right)^2} \frac{dx}{x}$$

worin: x : Korngröße

$\bar{x}$: Korngröße für 50 % Durchgang
(Medianwert der Verteilung)

$D(x)$: Durchgang bei der Korngröße x

σ_G : Logarithmische Standardabweichung
($\sigma_G = \ln \bar{x} - \ln x_{16\%} = \ln x_{84\%} - \ln \bar{x}$)

Die Parameter der logarithmischen Normalverteilung sind σ_G und $\bar{x}$. Mit dieser Funktion können sowohl Anzahllanteilsunsummen als auch Massenanteilsunsummen von Granulaten beschrieben werden.

Die logarithmische Normalverteilung kann in einem Koordinatensystem mit nach dem Gaußschen Integral geteilter Ordinate für den Durchgang $D(x)$ und logarithmisch geteilter Abszisse für die Korngröße x linearisiert werden (37).

Die graphische Auswertung von Siebanalysen mit Hilfe entsprechender Körnungsnetze erfordert einen Ausgleich der Meßpunkte durch eine Gerade. Die Ausgleichsgerade für die Massenanteilsunsumme der Siebanalyse wird in dieser Arbeit mit der linearen Regressionsrechnung berechnet, so daß subjektive Einflüsse ausgeschlossen werden können. Nach Transformation der Werte für $D(x)$ und x entsprechend den Methoden für die Linearisierung der Verteilungsfunktionen wurden die Rechnungen auf dem Tischrechner Hewlett-Packard 9810 A durchgeführt und die

gefundenen Geraden mit einem angeschlossenen Plotter dargestellt*. Als Maß für die Güte der Anpassung erhält man den Korrelationskoeffizienten r . Wegen der Verzerung der Ordinaten- und Abszisseneinteilung ist allerdings der Korrelationskoeffizient kein zuverlässiges Maß mehr. Deshalb wurde jeder experimentell gefundene Wert der Siebdurchgänge mit dem für die gleiche Korngröße nach der Regressionsgeraden berechneten Wert verglichen. Der Unterschied in % wurde quadriert und über alle Bestimmungspunkte summiert. Bei gebrochenen Granulaten wurde die Rechnung mit 7 Punkten (8 Siebfractionen), bei desagglomerierten Granulaten mit 8 Punkten (9 Siebfractionen) durchgeführt.

Die Ergebnisse der Regressionsrechnung zeigen die Tab. 3 und 4.

Wie aus den Ergebnissen der Doppelversuche hervorgeht, waren die Korngrößenverteilungen der Granulate gut reproduzierbar. Mit den gewählten Funktionen lassen sich die Verteilungen unterschiedlich gut beschreiben: Gut der RRS-B- Funktion anzupassen sind Granulate mit den Standardbezeichnungen a, b, ab, ac, bc und abc. Die Granulate a, b, ac und bc sind auch gut mit der log. Normalverteilung zu beschreiben. Dagegen lassen sich nicht gebrochene Granulate mit geringem Maisstärkegehalt mit den beiden Verteilungsfunktionen nicht charakterisieren. Mit dem Brechen und der Zunahme des Maisstärkegehalts wird also die Anpassung verbessert. Die RRS-B- Funktion ist ursprünglich ohnehin für Haufwerke aus Bruchvorgängen entwickelt worden.

In der Literatur wird für Wirbelschichtgranulate meistens eine log. Normalverteilung gefunden (38, 39). Für

* Herrn P.GUITARD, SANDOZ AG, Basel, danke ich für das Schreiben der Programme herzlich.

Granulat Nr.	Standardbe- zeichnung	d' [μm]	n	r	Quadrat- summe [% ²]
13	(1)	654	2,10	0,952	744
15	(1)	665	2,14	0,950	839
1	a	468	2,19	0,994	80
8	a	457	2,23	0,994	85
12	b	652	1,53	0,993	58
16	b	677	1,54	0,994	52
7	ab	419	1,70	0,995	65
9	ab	428	1,85	0,996	60
4	c	660	2,21	0,944	949
11	c	637	2,27	0,949	934
3	ac	480	2,17	0,993	93
6	ac	445	2,07	0,993	90
5	bc	665	1,62	0,993	66
14	bc	649	1,58	0,994	54
2	abc	430	1,90	0,996	59
10	abc	445	1,93	0,997	52

Tab. 3 Korngrößenparameter nach der RRS-B- Funktion

Granulat Nr.	Standardbe- zeichnung	$\bar{x}$ [μm]	σ_G	r	Quadrat- summe [% ²]
13	(1)	533	0,789	0,987	237
15	(1)	549	0,787	0,985	275
1	a	363	0,658	0,996	56
8	a	352	0,639	0,994	84
12	b	478	0,928	0,999	25
16	b	501	0,934	0,999	20
7	ab	302	0,734	0,979	222
9	ab	314	0,696	0,981	208
4	c	549	0,772	0,983	317
11	c	522	0,741	0,985	309
3	ac	376	0,674	0,997	42
6	ac	337	0,668	0,995	67
5	bc	497	0,892	0,999	19
14	bc	478	0,902	0,998	21
2	abc	317	0,682	0,981	206
10	abc	331	0,684	0,981	204

Tab. 4 Korngrößenparameter nach der logarithmischen Normalverteilung

gebrochene konventionelle Feuchtgranulate wurde versucht, eine theoretische Ableitung der gefundenen log. Normalverteilung der Anzahlanteilsumme zu geben (40, 41). Nach der Theorie muß dann auch die Massenverteilung logarithmisch normal sein (42), sofern die Dichten der Partikeln in den Kornklassen nicht unterschiedlich sind. Die Ergebnisse dieser Siebanalysen lassen schließen, daß beide gewählten Verteilungsfunktionen häufig geeignet sind.

Einfluß der Faktoren des Designs:

Außer dem Faktor A, der natürlich ein feineres Granulat liefert, wirkt sich auch der Maisstärkegehalt auf die Korngrößenverteilung aus. Mit hohem Maisstärkegehalt nimmt die mittlere Korngröße ab, und die Feinanteile sind vermehrt. In den gebrochenen Granulaten mit hohem Maisstärkegehalt (ab, abc) findet sich nur ein kleiner Anteil in der Fraktion 710 - 1000 μm , was auch auf eine geringe Festigkeit hinweist.

Der Faktor C hat erwartungsgemäß keinen Einfluß auf die Korngrößenverteilung der Granulate.

1.4. Farbstoffverteilung

Die Ergebnisse der Farbstoffbestimmungen in den einzelnen Kornklassen sind in Tab. 1 des Tabellenanhangs zusammengefaßt. Dabei stellt x_i den Farbstoffgehalt in % des Sollgehaltes dar, während k_i den Anteil der jeweiligen Kornklasse am Gesamtgranulat angibt.

Die Farbstoffe sind in allen Granulaten ungleich zwischen den Kornklassen verteilt; die Feinanteile haben stets einen zu geringen Gehalt. In den Abb. 7 und 8 sind die Histogramme des Farbstoffgehalts über dem Siebdurchgang für die Granulate 8 (Standardbezeichnung a) und 16 (Standardbezeichnung b) dargestellt. Trotz der grundsätzlichen Übereinstimmung im Verteilungsmuster bestehen Unterschiede hinsichtlich der Größe und Lage des Maximums des Farbstoffgehalts. Granulate mit hohem Maisstärkegehalt haben das Maximum in der Fraktion 250 - 355 μm , während bei 10 % Maisstärke ein Maximum weniger ausgeprägt und zu größeren Granulatfraktionen verschoben ist. Diese Verteilungsformen sind in den Wiederholungen gut reproduzierbar.

1.5. Auswertung des Designs

1.5.1. Definition von Kennzahlen

Für die Auswertung des Designs müssen mathematische Zielgrößen (Kennzahlen) definiert werden, die die Inhomogenität der Farbstoffverteilungen möglichst genau beschreiben. Die Kennzahlen sollten eine geringe Varianz zwischen den Doppelversuchen zeigen, aber gleichzeitig ausreichend empfindlich sein. Die damit berechneten Effekte und Wechselwirkungen sollten möglichst einfach aus den Histogrammen abgeleitet werden können.

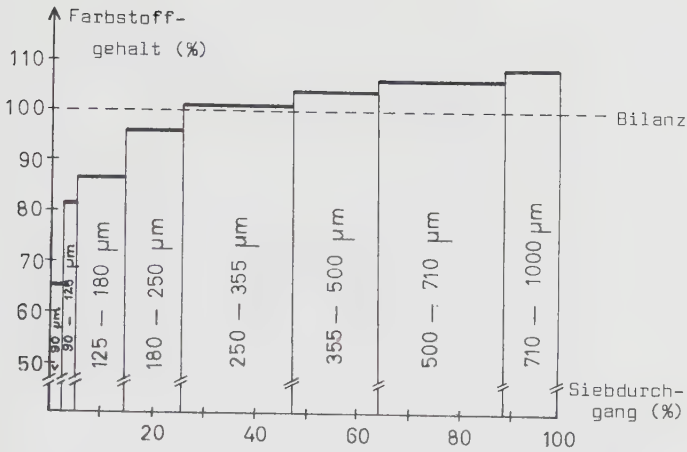


Abb. 7 Granulat 8/a

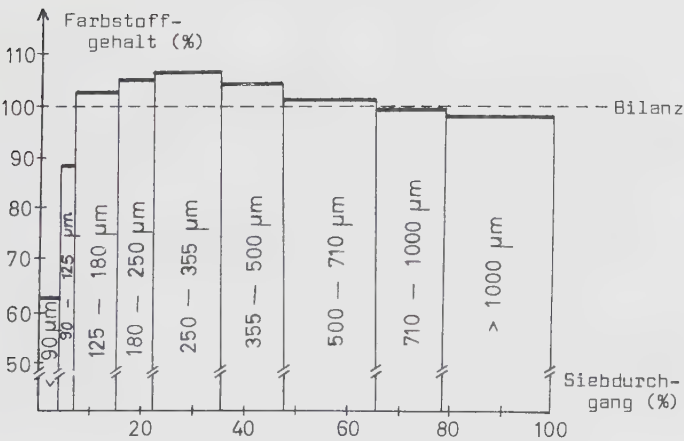


Abb. 8 Granulat 16/b

Als geeignet stellten sich folgende Zielgrößen heraus:

1. Kennzahl S:

$$S = \frac{100}{b} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - b)^2}{n - 1}}$$

worin:

$$b = \sum_{i=1}^n \frac{x_i \cdot k_i}{100} : \text{Bilanzwert (in \%)}$$

x_i : Farbstoffgehalt der i-ten Kornklasse (in %)

k_i : Anteil der i-ten Kornklasse am Gesamtgranulat (in %)

n : Anzahl der Kornklassen

Die Kennzahl S entspricht einer auf den gewichteten Mittelwert (Bilanz) bezogenen relativen Standardabweichung.

2. Kennzahl K:

$$K = \frac{100}{b} \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - b)^2 \cdot k_i^2}$$

Im Gegensatz zur Kennzahl S berücksichtigt die Kennzahl K auch die Breiten der Kornklassen, die ebenfalls von den Faktoren des Designs beeinflusst werden. Im Hinblick auf die angestrebte Verbesserung der Verteilung für die Praxis ist nicht nur die absolute Abweichung vom Bilanzwert von Bedeutung, sondern auch der Anteil der Kornklassen mit zu geringem oder zu hohem Gehalt am Gesamtgranulat. Wegen der möglichen Unterschiede im Bilanzwert zwischen den Granulaten ist auch die Kennzahl K wie die Kennzahl S auf eine Bilanz von 100 % bezogen.

Versuche mit anderen Kennzahlen, die die Form der Farbstoffverteilungen näher beschreiben sollten, erbrachten nur schwer zu interpretierende Resultate.

Für beide gewählten Kennzahlen gilt, daß ihre Größe

mit zunehmender Inhomogenität der Farbstoffverteilung wächst. Die Auswertung des Versuchsplans mit den Kennzahlen zeigen die Tab. 5 und 6. Der Mittelwert der Doppelversuche geht jeweils in die Auswertung ein.

1.5.2. Statistische Prüfung der Effekte und Wechselwirkungen (31)

Die berechneten Effekte und Wechselwirkungen müssen auf ihre statistische Signifikanz geprüft werden, da die Versuchsstreuung in die gefundenen Werte eingeht. Dazu wird die Varianz der Versuche mit der Größe der Effekte und Wechselwirkungen verglichen.

Die Standardabweichung der Versuche kann bei einem Design mit einer Wiederholung ('replicated design') leicht aus den Doppelversuchen gewonnen werden. Die Formel für die Berechnung der Standardabweichung bei jeweils zwei Versuchen in m Gruppen lautet (43):

$$s = \sqrt{\frac{\sum_1^m (x_{i1} - x_{i2})^2}{2 m}} ,$$

worin x_{i1} und x_{i2} die Ergebnisse der Doppelversuche sind.

Diese Standardabweichung hat $f = m$ Freiheitsgrade, also bei 8 Doppelversuchen $f = 8$. Sie stellt eine Schätzung der Standardabweichung aller Versuche des Designs dar. Um eine zuverlässige Schätzung zu erhalten, müssen alle Versuche doppelt ausgeführt werden.

Die Varianzen der Effekte und Wechselwirkungen berechnen sich aus den Varianzen der Versuche nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz; z.B.

$$A = \frac{1}{8} \cdot (a + ab + ac + abc - (1) - b - c - bc)$$

Granulat Nr.	Standardbezeichnung	Kennzahl S	Mittelwert	Effekte u. Wechselwkg.	Signifikanz
13 15	(1) (1)	19,21 20,44	19,82	TOTAL = 140,70	
1 8	a a	18,19 17,52	17,85	8 A = - 7,88	>99 %
12 16	b b	13,99 14,35	14,17	8 B = - 17,34	>99 %
7 9	ab ab	11,70 13,07	12,38	8 AB = - 0,08	
4 11	c c	22,01 21,28	21,64	8 C = + 12,26	>99 %
3 6	ac ac	19,44 19,98	19,71	8 AC = - 0,36	
5 14	bc bc	19,22 18,10	18,66	8 BC = + 4,90	>95 %
2 10	abc abc	15,43 17,52	16,47	8 ABC = - 0,44	

Tab. 5 Auswertung des Designs mit der Kennzahl S

Granulat Nr.	Standardbezeichnung	Kennzahl S	Mittelwert	Effekte u. Wechselwkg.	Signifikanz
13 15	(1) (1)	172,7 165,9	169,3	TOTAL = 1685,3	
1 8	a a	260,2 225,7	243,0	8 A = + 211,9	>99 %
12 16	b b	192,0 185,6	188,8	8 B = + 63,0	
7 9	ab ab	233,3 211,8	222,6	8 AB = - 100,9	>95 %
4 11	c c	158,8 157,4	158,1	8 C = + 38,1	
3 6	ac ac	220,4 261,2	240,8	8 AC = - 3,1	
5 14	bc bc	209,6 231,5	220,6	8 BC = + 64,9	
2 10	abc abc	241,7 242,9	242,3	8 ABC = - 21,1	

Tab. 6 Auswertung des Designs mit der Kennzahl K

$$s_A^2 = \frac{1}{64} \cdot 8 \cdot s_o^2 = \frac{s_o^2}{8}$$

worin: s_A^2 : Varianz des Effekts A

s_o^2 : Varianz der Versuche (Zielgröße).

Die Varianz der Effekte und Wechselwirkungen hat in einem 2^3 - Design ebenfalls 8 Freiheitsgrade.

Wäre der Effekt A in Wirklichkeit nicht vorhanden, müßte er einer Grundgesamtheit mit dem Mittelwert 0 und der Varianz des Effekts angehören. Mit dieser Nullhypothese berechnet man die sog. formale Varianz s_A^{*2} :

$$s_A^{*2} = \frac{(A - 0)^2}{1} = A^2$$

In einem Design ohne Wiederholung kommt jedem Effekt und jeder Wechselwirkung nur ein Freiheitsgrad zu. Bei Wiederholung jedes Versuchs wird der Mittelwert in der Auswertung verwendet, und deshalb ergeben sich zwei Freiheitsgrade für die Effekte bzw. Wechselwirkungen und deren formale Varianzen s^{*2} .

Für einen Vergleich der Varianzen bildet man deren Verhältnis, den F^* -Wert, z.B.:

$$F^* = \frac{s_A^{*2}}{s_o^2} = \frac{8 A^2}{s_o^2}$$

Ist der Effekt A mit einer gewählten Wahrscheinlichkeit p signifikant, muß dieser Wert größer sein als ein tabellierter F-Wert (44) nach der Verteilung von FISHER für f_1 Freiheitsgrade der größeren Varianz s_A^{*2} und f_2 Freiheitsgrade der Varianz s_o^2 :

$$F^* > F(f_1, f_2, p)$$

$$\frac{8 A^2}{s_o^2} > F$$

$$\frac{(8 A)^2}{8} > F \cdot s_o^2$$

Mit Hilfe der letzten Ungleichung wurden die Effekte und Wechselwirkungen im Design auf Signifikanz geprüft. Die anzuwendenden F- Werte lauten ($f_1 = 2$, $f_2 = 8$):

$$p = 95 \% : 4,46$$

$$p = 99 \% : 8,65$$

Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung sind in den Tabellen 5 und 6 in der letzten Spalte angegeben.

In den Tab. 7 und 8 sind die signifikanten Effekte und Wechselwirkungen der Auswertung des Designs mit den Kennzahlen S und K und die zugehörigen Befunde zusammengefaßt. Die Befunde zu den Wechselwirkungen ergeben sich aus einer Analyse der Kennzahlen der Einzelversuche.

Durch die unterschiedliche Definition der Kennzahlen zeigen sich große Differenzen zwischen den beiden Auswertungen, die im Folgenden interpretiert werden sollen.

Effekt oder Wechselwkg.	Signifikanz	Vorzeichen	Befund
A	>99 %	-	Durch das Brechen wird die Farbstoffverteilung verbessert
B	>99 %	-	Durch hohen Maisstärkegehalt wird die Farbstoffverteilung verbessert
C	>99 %	+	Mit dem in der Granulierflüssigkeit gelösten Farbstoff wird die Verteilung verschlechtert
BC	>95 %	+	Mit hohem Maisstärkegehalt und Pigmentfarbstoff wird die Verteilung verbessert

Tab. 7 Befunde der Auswertung mit der Kennzahl S

Effekt oder Wechselwkg.	Signi- fikanz	Vorzeichen	Befund
A	>99 %	+	Durch das Brechen wird die Farbstoffverteilung verschlechtert
AB	>95 %	-	Durch Desagglomerieren bei geringem Maisstärkegehalt wird die Verteilung verbessert

Tab. 8 Befunde der Auswertung mit der Kennzahl K

1.6. Untersuchungen zur Interpretation der Effekte und Wechselwirkungen

1.6.1. Einfluß des Brechens

Die Versuche a und ac des Designs wurden in der Weise wiederholt, daß nach dem Vortrocknen die primär beim Granulieren entstandenen Feinanteile $<250 \mu\text{m}$ abgesiebt wurden. Anschließend wurden die Grobanteile durch ein $1,0 \text{ mm} \#$ -Sieb gebrochen. Mit jedem Farbstoff wurden zwei Granulate hergestellt (Granulate 1 und 2 analog a, Granulate 3 und 4 analog ac). Die Farbstoffgehalte der primären und der sekundär durch das Brechen entstandenen Feinanteile und der Grobfraktion $>250 \mu\text{m}$ sind in der Tab. 2 des Tabellenanhangs zusammengefaßt. Die Farbstoffverteilungen in den Granulaten 2 und 4 sind in den Abb. 9 und 10 als Histogramme dargestellt. Die schraffierten Säulen geben den Farbstoffgehalt und den Anteil am Gesamtgranulat der sekundären Feinanteile wider.

Die Korngrößenverteilungen dieser Granulate gleichen nicht denen der entsprechenden Granulate im Design (a und ac). Beim Sieben erleiden die noch nicht vollständig getrockneten Granulate einen beträchtlichen Abtrieb, da die Festigkeit durch die hohe Restfeuchtigkeit vermindert ist. Da auch die sekundären Feinanteile abgesiebt wurden, als das Granulat noch nicht

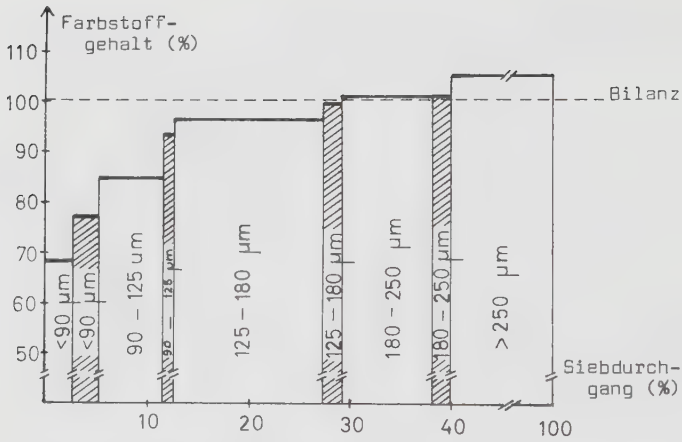


Abb. 9 Granulat 2 (analog Versuchskombination a)
- Erläuterungen im Text -

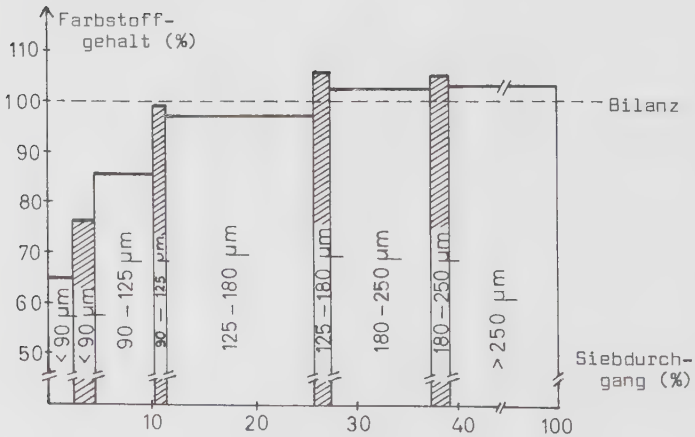


Abb. 10 Granulat 4 (analog Versuchskombination ac)
- Erläuterungen im Text -

die Gleichgewichtsfeuchte erreicht hatte, tragen sie beträchtlich insbesondere zur Fraktion $\leq 90 \mu\text{m}$ bei. Außerdem ist zu vermuten, daß die Fraktion $> 250 \mu\text{m}$ stärker gebrochen wird als ein entsprechendes Granulat mit vollständiger Korngrößenverteilung.

Die Histogramme zeigen einen durchweg höheren Farbstoffgehalt der sekundären Feinanteile in den einzelnen Kornklassen gegenüber den primären.

Zur Bestätigung dieses Befundes können die Gehalte der sekundären Feinanteile auch aus den Ergebnissen der Versuche des Designs durch einen Vergleich der Gehalte der Feinanteile in ungebrochenen und gebrochenen Granulaten abgeschätzt werden. Setzt man voraus, daß die primären Feinfraktionen $\leq 250 \mu\text{m}$ nicht gebrochen werden, so können die Gehaltsunterschiede zwischen diesen Feinfraktionen der gebrochenen und der ungebrochenen Granulate auf die sekundären Feinanteile zurückgeführt werden. Inwieweit und bis zu welcher Korngröße diese Voraussetzung zutrifft, kann nicht entschieden werden.

Die Gehalte der sekundären Feinanteile können dann folgendermaßen berechnet werden:

Der Anteil am Gesamtgranulat einer Feinanteilkornklasse in einem ungebrochenen Granulat sei mit k_P und sein Gehalt mit x_P bezeichnet. Mit dem Gehalt x_S der sekundär beim Brechen entstehenden Korngrößen dieser Kornklasse und ihrem Anteil k_S am Gesamtgranulat berechnet sich der Gehalt x_G der Kornklasse (Anteil am Gesamtgranulat k_G) im gebrochenen Granulat nach:

$$x_G \cdot k_G = x_P \cdot k_P + x_S \cdot k_S.$$

Mit $k_S = k_G - k_P$ ergibt sich:

$$x_S = \frac{x_G \cdot k_G - x_P \cdot k_P}{k_G - k_P}$$

Bei dieser Berechnung ist die Reproduzierbarkeit der

Korngrößenverteilungen als Fehlermoment zu berücksichtigen. Mit den Gehalten und Anteilen der Feinkornklassen der Granulate 13 (Standardbezeichnung (1)) und 8 (Standardbezeichnung a) berechnen sich folgende Gehalte der sekundären Feinanteile:

Fraktionen	180 - 250 μm : 94,9 %
	125 - 180 μm : 88,8 %
	90 - 125 μm : 79,3 %
	<90 μm : 67,9 %

Ein entsprechender Vergleich der Granulate 11 (c) und 3 (ac) ergibt:

Fraktionen	180 - 250 μm : 114,6 %
	125 - 180 μm : 100,3 %
	90 - 125 μm : 77,1 %
	<90 μm : 62,1 %

Die Farbstoffgehalte sind grundsätzlich mit denen der Abb. 9 und 10 vergleichbar, obwohl sie durchschnittlich etwas kleiner sind. Dieses ist wahrscheinlich auf den geringeren Anteil am Gesamtgranulat zurückzuführen.

Der hohe Gehalt der sekundären Feinanteile mit gelöstem Farbstoff in den Fraktionen 125 - 180 μm und 180 - 250 μm kann auf einen Migrationsvorgang (Chromatographieeffekt) zurückzuführen sein, wenn man einen abriebartigen Bruchvorgang der großen Granula voraussetzt. Beim Trocknen von Granulaten findet im ersten Trocknungsabschnitt (konstante Trocknungsrate) ein Flüssigkeitstransport an die Oberfläche statt, wo die Flüssigkeit verdampft. In der Granulierflüssigkeit gelöste Substanzen werden durch diesen Transport in der Peripherie angereichert (45). Bei höheren Konzentrationen der Lösung kommt es zu einer Krustenbildung, die das weitere Trocknen stark behindern kann. Das Ausmaß der Migration hängt u.a. von der Trocknungsgeschwindigkeit, der Lösungskonzentration und der Porosität des Granulums ab (45). TRAVERS (46) fand beim Trocknen von Granulaten aus Kaolin mit Kochsalzlösung,

daß das an der Oberfläche konzentrierte Kochsalz abgerieben werden kann. So hatten die Feinanteile im Filtersack eines Wirbelschichttrockners einen bedeutend höheren Gehalt an Kochsalz als die Granulate. Mit den hier verwendeten geringen Farbstoffkonzentrationen sind solche Effekte nicht zu erwarten, weil der Farbstoff eine geringere Kristallgröße erreicht und an die Füllstoffe adsorbiert wird. Für Farbstoffe ist allerdings bekannt, daß die Migration zu gefleckten Tabletten führt (47), was zum Einsatz der Pigmentfarbstoffe Anlaß gegeben hat.

Mit höheren Flüssigkeitsgehalten in einem Granulatbett kann beim Trocknen (z.B. im Trockenschrank auf Horden) auch eine Migration zwischen den Granula auftreten, die zu einer Anreicherung in den oberen Schichten führt (48, 49). Die Homogenität eines Granulats kann dadurch entscheidend beeinträchtigt werden. Da grobe Partikeln durch Entmischungen in den oberen Teilen eines Festbetts angereichert sind, könnte eine interpartikuläre Migration auch einen Einfluß auf die Verteilung zwischen den Kornklassen eines Granulats haben. Die Granulate dieser Untersuchungen wurden jedoch sämtlich in der Wirbelschicht getrocknet, in der nicht mit einer Migration zwischen Granulatkörnern zu rechnen ist. Beim Nach-trocknen im Trockenschrank dürfte dann die Restfeuchtigkeit zu gering gewesen sein, um für einen Transport des Farbstoffs in Frage zu kommen.

Durch den Zusatz von Adsorbentien bzw. Gelbildnern, wie Alginsäure und Stärke, ist es gelungen, die Migration zurückzudrängen (48, 50). In Übereinstimmung damit steht der Befund in diesem Design zum Gehalt der sekundären Feinanteile von Granulaten mit hohem Maisstärkegehalt. Aus einem Vergleich der Gehalte der Fraktionen $<250 \mu\text{m}$ in den Granulaten 5 (Standardbezeichnung bc) und 10 (Standardbezeichnung abc) berechnen sich folgende Farbstoffgehalte der sekundären Feinanteile:

Fractionen	180 - 250 μm : 93,9 %
	125 - 180 μm : 89,2 %
	90 - 125 μm : 82,8 %
	<90 μm : 86,8 %

1.6.2. Verteilung der Laktose zwischen den Kornklassen

Um insbesondere den Einfluß des Maisstärkegehalts beurteilen zu können, wurden die Laktosegehalte der Kornklassen von zwei ausgewählten Granulaten mit sehr unterschiedlichen Farbstoffverteilungen polarimetrisch bestimmt. Die Laktoseverteilungen in den Granulaten 8 (Standardbezeichnung a) und 16 (Standardbezeichnung b) sind in der Tab. 3 des Tabellenanhangs zusammengefaßt. Der Laktosegehalt der i-ten Kornklasse ist mit l_i bezeichnet. Die Abb. 11 und 12 zeigen die Laktoseverteilungen als Histogramme. Die Bilanzwerte stimmen mit den theoretischen Werten (30 % bzw. 84,6 %) recht gut überein.

In beiden Granulaten ist die Laktose deutlich inhomogen zwischen den Kornklassen verteilt. Die Maisstärke ist augenscheinlich mit Wasser besser granulierungsfähig, so daß die Laktose vor allem in den Feinanteilen angereichert ist.

Vergleicht man die Laktoseverteilungen mit den Verteilungen des Farbstoffs (Abb. 7 und 8), erkennt man ein spiegelbildliches Verhältnis. Kornklassen mit hohem Laktosegehalt haben einen geringen Farbstoffgehalt und umgekehrt. Schließt man von der Laktoseverteilung auf die Maisstärkeverteilung, entspricht diese etwa der Verteilung des Farbstoffs.

1.7. Diskussion der Effekte und Wechselwirkungen

1.7.1. Effekt A

Mit der Kennzahl S wird eine Verbesserung der Verteilung gefunden, weil die durch das Brechen entstandenen

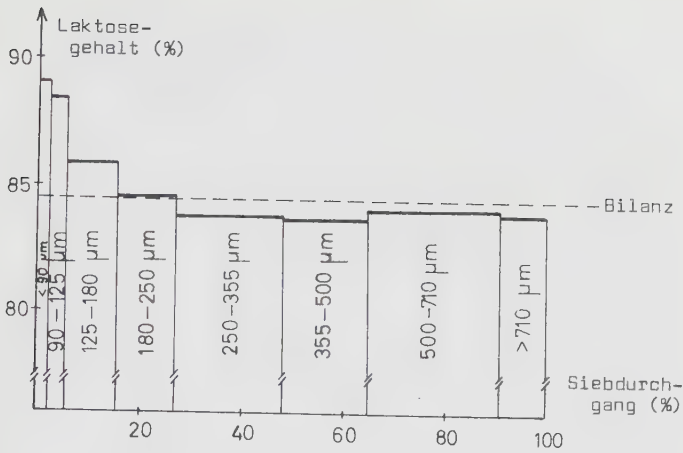


Abb. 11 Granulat 8/a

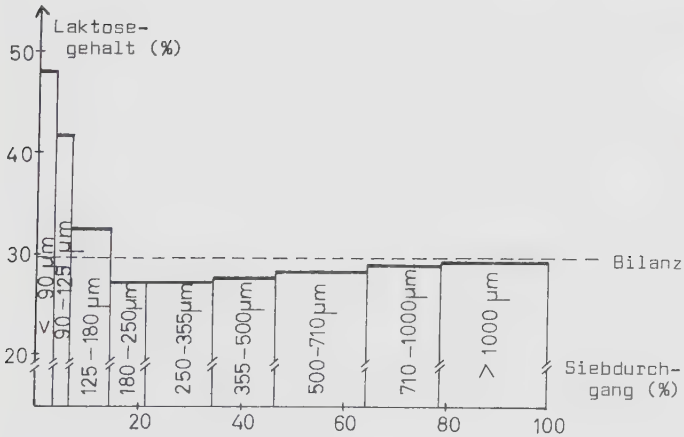


Abb. 12 Granulat 16/b

Feinanteile einen höheren Gehalt als die primären haben (vgl. Abschn. 1.6.1.). Außerdem werden die insbesondere in Granulaten mit hohem Maisstärkegehalt zu findenden Maxima des Farbstoffgehalts in mittleren Korngrößen etwas eingeebnet. Bei Auswertung mit der Kennzahl K hat der Faktor A einen negativen Einfluß, weil auch die sekundären Feinanteile einen gegenüber dem Bilanzwert zu geringen Gehalt haben.

1.7.2. Effekt B

Die Resultate aus Abschn. 1.6.2. legen einen Zusammenhang zwischen Maisstärke- und Farbstoffgehalt nahe. Als Ursachen können angenommen werden:

1. Der Farbstoff ist entweder in der Granulierflüssigkeit gelöst oder als Pigment durch seine hydrophile Natur von dieser leicht benetzbar. Die Farbstoffverteilung wird daher von der Flüssigkeitsverteilung im feuchten Granulat beeinflusst. Maisstärke hat bereits eine hohe Gleichgewichtsfeuchte und vermag durch ihre hydrophilen Eigenschaften größere Mengen Wasser aufzunehmen, worauf u.a. die Verwendung als Sprengmittel in Tabletten beruht. Eine ungleiche Verteilung der Maisstärke zwischen den Kornklassen hat deshalb eine entsprechende Flüssigkeits- und Farbstoffverteilung zur Folge. In Granulaten aus Saccharose, Laktose und Maisstärke fanden ZOGLIO u.a. (51) sowohl während der Trocknung als auch in den fertigen Granulaten eine höhere Restfeuchtigkeit der groben Kornklassen. Die Maisstärkeverteilung zwischen den Kornklassen ist von den Autoren nicht untersucht worden, aber sie dürfte ganz erheblich zum Ergebnis beigetragen haben.
2. Die Maisstärke kann Farbstoffe adsorbieren und sowohl an der Oberfläche als auch im Korninnern binden (47). Bei der Farbstoffbestimmung machte sich diese Adsorption in Schwierigkeiten beim Herauslösen

bemerkbar.

Mikroskopische Untersuchungen stützten die Anschauung, daß die Farbstoffe an den Maisstärkepartikeln angereichert sind. Obwohl man nicht annehmen kann, daß die Farbstoffe ausschließlich von der Maisstärke gebunden sind, ergibt sich aus diesen Überlegungen eine Abhängigkeit beider Verteilungen.

Die Verbesserung der Farbstoffverteilung durch den Faktor B bei Auswertung mit der Kennzahl S erklärt sich dann aus einem Vergleich der Diagramme der Abb. 11 und 12. Im Granulat mit 65 % Maisstärke ist die relative Abweichung der Laktosegehalte der Kornklassen vom Durchschnittsgehalt kleiner als im Granulat mit geringem Maisstärkegehalt.

Der Effekt kann bei Auswertung mit der Kennzahl K nicht gefunden werden, da der höhere Gehalt der Feinanteile durch die Ausweitung dieser Kornklassen kompensiert wird.

1.7.3. Wechselwirkung AB

Diese Wechselwirkung beruht auf dem höheren Gehalt der sekundären Feinanteile bei hohem Maisstärkegehalt (s. Abschn. 1.6.1.). Sie kann nur mit der Kennzahl K gefunden werden. Bei Auswertung mit der Kennzahl S wirken sich die höheren Farbstoffgehalte nicht ausreichend auf die Verbesserung des Gehalts der Feinanteile aus, weil die primären Feinanteile schon einen großen Anteil an den Granulaten haben.

1.7.4. Effekt C

Die Verteilung des in der Granulierflüssigkeit gelösten Farbstoffs ist von der Flüssigkeitsverteilung und der Adsorption an Füllstoffe abhängig. Durch die starke Adsorption an die Maisstärke (s. Effekt B) ist die Abhängigkeit von deren Verteilung größer als für den Pigmentfarbstoff, und eine ungleiche Flüssigkeitsverteilung

wirkt sich unmittelbar aus.

Deshalb wird bei Auswertung mit der Kennzahl S eine größere Inhomogenität durch den Faktor C gefunden.

Mit der Kennzahl K ist der Effekt C nicht mehr zu sichern. Der Faktor C hat zwar keinen erkennbaren Einfluß auf die Korngrößenverteilung der Granulate, die Kornklassenbreiten sind jedoch nicht ausreichend reproduzierbar, so daß der Effekt verloren geht.

1.7.5. Wechselwirkung BC

Diese Wechselwirkung beruht wahrscheinlich auf der verstärkten Adsorption des gelösten Farbstoffs an die in hoher Konzentration enthaltene Maisstärke, deren Ungleichverteilung zwischen den Kornklassen sich dann vermehrt auswirken kann.

Die Wechselwirkung kann nur mit der Kennzahl S statistisch gesichert werden. Der Verlust der Signifikanz bei Auswertung mit der Kennzahl K ist wiederum auf die zu geringe Reproduzierbarkeit der Korngrößenverteilungen zurückzuführen.

In Granulaten mit den Faktoren B und C auf dem oberen Niveau finden sich die ausgeprägtesten Maxima der Farbstoffkonzentration in mittelgroßen Granula.

Aus den Befunden dieses Designs geht die Bedeutung der Verteilung der Füllstoffe für die Farbstoffverteilung hervor. In einem neuen Design soll deshalb versucht werden, durch Einsatz eines besseren Mischsystems die Füllstoffverteilung zu verbessern. Da außerdem die Benetzbarkeit des Farbstoffs von Bedeutung scheint, wird anstelle des Tartrazins ein hydrophober Farbstoff eingesetzt.

2. Einfluß des Brechens der Granulate, des Maisstärke- gehalts und des Mischsystems bei hydrophobem Farbstoff

2.1. Versuchsplanung

Die Faktoren eines 2^3 - Designs mit einer Wiederholung und ihre Niveaus zeigt die Tab. 9.

	(+)- Niveau	(-)-Niveau
Faktor A	Granulat nach dem Vortrocknen durch 1 mm # -Sieb brechen	Granulat nach dem Vortrocknen durch 2,15 mm # -Sieb desagglomerieren
Faktor B	65 % Maisstärke	10 % Maisstärke
Faktor C	Trocken und feucht mischen im fluidisierenden Mischer	Trocken und feucht mischen im Planetenmischer

Tab. 9 Faktoren und Niveaus des 2^3 - Designs

Als Wirkstoffmodell wurde der hydrophobe Farbstoff Sudanrot- B in einer Konzentration von 0,1 % verwendet. Zweiter Füllstoff war wiederum pulverisierte Laktose, und es wurde mit Wasser und 5 % PVP als Bindemittel granuliert.

2.2. Herstellung der Granulate

Die Reihenfolge der Versuche wurde mit Zufallszahlen festgelegt.

2.3. Siebanalyse

Die Ergebnisse der Linearisierung der Korngrößenverteilungen nach der RRS-B- Funktion und der logarithmischen Normalverteilung sind in den Tab. 10 und 11 zusammengefaßt.

Die Korngrößenverteilungen waren in den Doppelversuchen nicht so gut reproduzierbar wie im vorangegangenen Design; dies gilt insbesondere für die mit dem fluidisierenden Mischer hergestellten Granulate. Die Approximation der gefundenen Verteilungen durch die Funktionen ist

Granulat Nr.	Standardbe- zeichnung	d' [μm]	n	r	Quadrat- summe [% ²]
4	(1)	607	1,93	0,955	770
14	(1)	581	1,79	0,950	796
2	a	443	2,26	0,974	318
3	a	450	2,31	0,985	214
7	b	744	1,98	0,996	62
9	b	775	1,87	0,997	45
10	ab	561	2,13	0,999	19
16	ab	504	2,13	0,999	21
1	c	520	1,83	0,959	603
15	c	565	1,88	0,953	746
5	ac	437	2,12	0,982	190
11	ac	417	2,24	0,983	196
6	bc	624	1,31	0,998	14
13	bc	621	1,21	0,995	34
8	abc	434	1,77	0,976	146
12	abc	448	1,58	0,992	55

Tab. 10 Korngrößenparameter nach der
RRS-B- Funktion

Granulat Nr.	Standardbe- zeichnung	$\bar{x}$ [μm]	σ_G	r	Quadrat- summe [% ²]
4	(1)	425	0,729	0,994	199
14	(1)	400	0,762	0,991	235
2	a	346	0,651	0,998	77
3	a	351	0,633	0,999	41
7	b	536	0,730	0,993	90
9	b	559	0,777	0,993	83
10	ab	448	0,717	0,984	116
16	ab	392	0,684	0,987	109
1	c	349	0,696	0,996	92
15	c	388	0,719	0,994	173
5	ac	335	0,666	0,998	63
11	ac	317	0,621	0,998	54
6	bc	407	0,930	0,989	167
13	bc	401	1,006	0,992	122
8	abc	323	0,763	0,992	125
12	abc	325	0,821	0,989	127

Tab. 11 Korngrößenparameter nach der
logarithmischen Normalverteilung

befriedigend; eine Ausnahme bilden nicht gebrochene Granulate mit 10 % Maisstärke, die mit der RRS-B- Gleichung nicht beschrieben werden können.

Einfluß der Faktoren des Designs:

Neben dem Faktor A hat der Faktor C eine Verminderung der charakteristischen Korngrößen zur Folge. Mit dem hochtourigen fluidisierenden Mischer wird die Agglomeratbildung beim Feuchtmischen gestört, woraus sich höhere Feinanteile und geringere mittlere Korngrößen ergeben. Der Faktor B bewirkt bei beiden Mixern durchweg eine Erhöhung der charakteristischen Korngrößen. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Ergebnissen des vorigen Designs und kann hier nicht erklärt werden.

2.4. Farbstoffverteilung

Die Farbstoffverteilungen zwischen den Kornklassen sind für alle Granulate in Tab. 4 des Tabellenanhangs zusammengefaßt. Als Beispiele sind außerdem die Verteilungen in den Granulaten 2 (Standardbezeichnung a) und 6 (Standardbezeichnung bc) in den Abb. 13 und 14 dargestellt.

Die Reproduzierbarkeit der Verteilungen ist bedeutend schlechter als im vorigen Design. Dies beruht einmal auf der geringen Reproduzierbarkeit der Kornverteilungen und zum anderen auf der relativ hohen Standardabweichung der Farbstoffbestimmungen, da die Agglomerate des Farbstoffs nicht ausreichend zerteilt werden konnten. Einen Hinweis auf relativ große Agglomerate in den Granulaten stellen auch die häufig deutlich unter 100 % liegenden Bilanzwerte dar. Berechnet man den Vertrauensbereich des Bilanzwerts b des Granulats 2 nach folgender Formel (52):

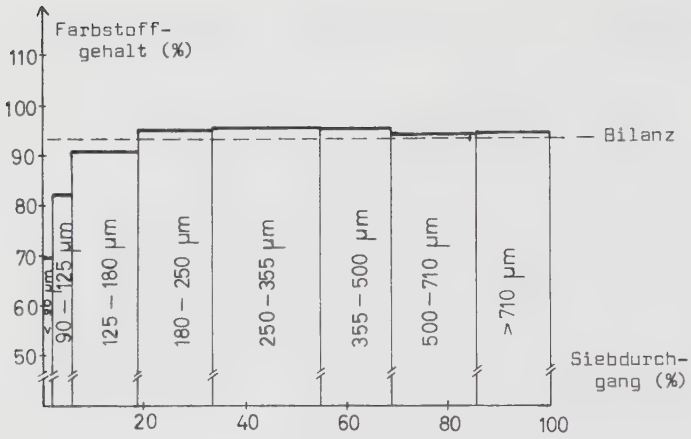


Abb. 13 Granulat 2/a

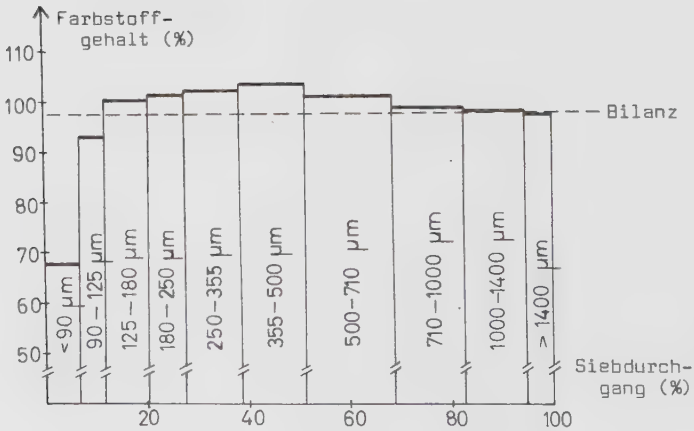


Abb. 14 Granulat 6/bc

$$V = \pm \frac{1}{100} \sqrt{\sum_1^n (k_i \cdot q_{x_i})^2 + \sum_1^n [(b - x_i) \cdot q_{k_i}]^2}$$

worin: V : Vertrauensbereich des Bilanzwerts
n : Anzahl der Kornklassen
 k_i : Anteil der i-ten Kornklasse am
Gesamtgranulat (in %)
 x_i : Farbstoffgehalt der i-ten
Kornklasse (in %)
 q_{k_i} : Vertrauensbereich der Kornklassen-
anteile (in %) (aus 2 Bestimmungen)
 q_{x_i} : Vertrauensbereich der Farbstoffgehalte
(in %) (aus 3 Bestimmungen),

erhält man einen Wert von $V = \pm 3,9\%$ für 95 % Wahrscheinlichkeit. Bei einer Bilanz von 93,7 % des Granulats liegt der Erwartungswert von 100 % also nicht innerhalb der 95 % Vertrauensgrenzen. Dieser Befund ist in der Futtermittelindustrie bei Mischversuchen mit stark zum Agglomerieren neigenden Substanzen in geringer Konzentration auch beschrieben worden (53). Der durchschnittlich zu geringe Gehalt wird gefunden, weil mit der relativ kleinen Anzahl Proben (24 pro Granulat) die Wahrscheinlichkeit des Auffindens von Agglomeraten vermindert ist. Mit dem fluidisierenden Mischer konnten deshalb im Durchschnitt höhere Bilanzwerte erzielt werden.

Die Feinanteile haben in allen Granulaten des Designs einen zu geringen Farbstoffgehalt. Vor allem in Granulaten mit hohem Maisstärkegehalt ist wiederum ein Maximum der Farbstoffkonzentration in mittelgroßen Granula zu finden.

Der geringe Farbstoffgehalt der Feinanteile ist zunächst überraschend. Da die Granulierfähigkeit einer Substanz beim Feuchtgranulieren von ihrer Benetzbarkeit abhängen sollte (54), hätte man eine Anreicherung

des Sudanrot- B in den Feinanteilen erwartet. Augenscheinlich wird die Verteilung des in kleiner Konzentration zugemischten Farbstoffs, der außerdem eine bedeutend geringere Korngröße als die Füllstoffe hat, nicht durch die Granulierfähigkeit beeinflusst. Man muß vielmehr annehmen, daß er von den Füllstoffen durch Adhäsion gebunden und mit diesen granuliert wird. In trockenen Mischungen ist eine Adhäsion derartiger Komponenten an große Partikeln beschrieben worden (55, 56, 57). HESS u.a. (57) finden eine Oberflächenadsorption von Eisenoxidpigmenten an Maisstärke. Sie schließen daraus, daß solche Farbstoffe deshalb nicht als Modellsubstanzen für Mischversuche verwendet werden können. Allerdings können auch feine Wirkstoffe in dieser Weise verteilt werden. So fand TRAVERS (55) eine starke Adhäsion von ca. 5 μm großem Natriumhydrogencarbonat an Saccharosekristalle. Von HERSEY ist dieser Vorgang als 'ordered mixing' bezeichnet worden (58). Die Wirkungsweise von Schmiermitteln wie Magnesiumstearat wird auch mit einem Überzugseffekt erklärt (59, 60).

Unter diesen Bedingungen ist die Farbstoffverteilung von der Oberflächenverteilung und im Falle einer spezifischen Adsorption an einen Füllstoff auch von der Füllstoffverteilung abhängig.

2.5. Auswertung des Designs

Die Auswertung des Designs mit den Kennzahlen S und K zeigen die Tab. 12 und 13.

Die geringe Mischhomogenität durch Agglomerate des Farbstoffs und die schlechte Reproduzierbarkeit der Korngrößenverteilungen bewirken, daß die Signifikanzschwelle in diesem Design erhöht ist. Außerdem sind die Kennzahlen im Mittel gegenüber dem ersten Versuchsplan bedeutend vermindert. Beides trägt dazu bei, daß weniger signifikante Effekte und Wechselwirkungen gefunden werden.

Granulat Nr.	Standardbezeichnung	Kennzahl S	Mittelwert	Effekte u. Wechselwkg.	Signifikanz
4 14	(1) (1)	10,94 10,00	10,47	TOTAL = 90,10	
2 3	a a	10,88 10,79	10,84	8 A = - 3,26	
7 9	b b	15,33 11,12	13,23	8 B = - 4,48	
10 16	ab ab	10,83 9,19	10,01	8 AB = - 5,00	
1 15	c c	12,29 13,18	12,74	8 C = + 1,00	
5 11	ac ac	13,31 13,16	13,24	8 AC = + 2,44	
6 13	bc bc	10,93 9,54	10,24	8 BC = - 8,34	>95 %
8 12	abc abc	8,80 9,86	9,33	8 ABC = + 2,18	

Tab. 12 Auswertung des Designs mit der Kennzahl S

Granulat Nr.	Standardbezeichnung	Kennzahl K	Mittelwert	Effekte u. Wechselwkg.	Signifikanz
4 14	(1) (1)	82,1 103,4	92,8	TOTAL = 1122,6	
2 3	a a	94,2 89,4	91,8	8 A = - 65,8	
7 9	b b	84,2 75,5	79,9	8 B = + 41,9	
10 16	ab ab	85,9 82,8	84,3	8 AB = - 26,2	
1 15	c c	220,9 153,6	187,3	8 C = + 425,1	>99 %
5 11	ac ac	146,1 190,9	168,5	8 AC = - 72,7	
6 13	bc bc	238,8 229,7	234,3	8 BC = + 82,7	
8 12	abc abc	174,8 192,8	183,8	8 ABC = - 37,1	

Tab. 13 Auswertung des Designs mit der Kennzahl K

2.6. Diskussion der Effekte und Wechselwirkungen

2.6.1. Effekt C

Der hochtourige fluidisierende Mischer beeinträchtigt die Bildung von Primäragglomeraten beim Feuchtmischen. Deshalb werden mehr primäre Feinanteile beim Granulieren erhalten, deren Gehalt nicht höher ist als in den mit dem Planetenmischer hergestellten Granulaten. So kann nur mit der Kennzahl K ein Effekt des Faktors C festgestellt werden.

2.6.2. Wechselwirkung BC

Die Beurteilung dieser Wechselwirkung, die nur mit der Kennzahl S gefunden wird, ist schwierig, da die zugehörigen Effekte nicht signifikant sind.

In diesem Versuchsplan sind die Effekte A und B statistisch nicht zu sichern. Der Gehalt der sekundären Feinanteile ist also nicht entscheidend höher als der der primären, und die spezifische Adsorption des Farbstoffs an die Maisstärke scheint gering zu sein, so daß sich deren Verteilung auf die Kornklassen nicht mehr auswirkt.

Ein effektiveres Mischsystem vermag die Farbstoffverteilung nicht zu verbessern.

Ein Vergleich der Kennzahlen dieses und des vorigen Designs zeigt, daß der hydrophobe Farbstoff im Durchschnitt gleichmäßiger verteilt ist. Deshalb soll die Bedeutung der Benetzbarkeit in einem neuen Versuchsplan genauer untersucht werden.

3. Einfluß der Granulierflüssigkeit, des Maisstärkegehalts und der Benetzbarkeit des Farbstoffs

3.1. Versuchsplanung

Die Faktoren eines 2^3 - Designs mit einer Wiederholung und ihre Niveaus sind in Tab. 14 zusammengefaßt.

	(+)- Niveau	(-)- Niveau
Faktor A	Granulierflüssigkeit: Aethanol (94 Gew. %)	Granulierflüssigkeit: Wasser
Faktor B	65 % Maisstärke	10 % Maisstärke
Faktor C	0,1 % Sudanrot-B	0,4 % Tartrazin- - Pigment

Tab. 14 Faktoren und Niveaus des 2^3 - Designs

Die Farbstoffe wurden trocken den Füllstoffen Laktose und Maisstärke zugemischt, und als Bindemittel wurden 5 % PVP verwendet.

3.2. Herstellung der Granulate

Alle Granulate wurden durch ein 1 mm #- Sieb gebrochen. Wegen der schlechten Mischwirkung des Planetenmischers für Sudanrot- B wurden diese Kompositionen zunächst im fluidisierenden Mischer trocken homogenisiert. Das Mischen der Pulver mit Tartrazin und das Feuchtmischen für sämtliche Granulate wurde im Planetenmischer durchgeführt.

Die Reihenfolge der Versuche wurde mit Zufallszahlen festgelegt.

3.3. Siebanalyse

Die Ergebnisse der Linearisierung der Korngrößenverteilungen nach der RRS-B- Funktion und der logarithmischen Normalverteilung sind in den Tab. 15 und 16 dargestellt.

Granulat Nr.	Standardbe- zeichnung	d' [μm]	n	r	Quadrat- summe [% ²]
1	(1)	479	2,21	0,998	47
7	(1)	458	2,57	0,995	73
15	a	324	2,37	0,964	624
16	a	322	2,30	0,958	715
3	b	392	2,00	0,991	90
11	b	403	1,82	0,993	78
5	ab	238	1,39	0,988	128
12	ab	238	1,42	0,988	126
6	c	456	2,48	0,998	62
8	c	440	2,53	0,995	65
4	ac	331	2,37	0,960	711
13	ac	296	2,26	0,958	735
2	bc	412	2,02	0,992	81
14	bc	417	2,01	0,993	85
9	abc	282	1,50	0,989	114
10	abc	255	1,44	0,988	127

Tab. 15 Korngrößenparameter nach der
RRS-B- Funktion

Granulat Nr.	Standardbe- zeichnung	$\bar{x}$ [μm]	σ_G	r	Quadrat- summe [% ²]
1	(1)	372	0,654	0,993	43
7	(1)	359	0,575	0,994	56
15	a	236	0,517	0,996	102
16	a	234	0,536	0,993	150
3	b	288	0,636	0,988	169
11	b	294	0,690	0,983	210
5	ab	168	0,702	0,991	66
12	ab	169	0,690	0,994	55
6	c	353	0,582	0,992	52
8	c	340	0,567	0,993	75
4	ac	242	0,530	0,994	133
13	ac	214	0,514	0,994	131
2	bc	306	0,647	0,998	165
14	bc	308	0,649	0,984	214
9	abc	198	0,709	0,996	48
10	abc	180	0,703	0,993	63

Tab. 16 Korngrößenparameter nach der
logarithmischen Normalverteilung

Die Reproduzierbarkeit der Korngrößenverteilungen in den Doppelversuchen war befriedigend. Die Linearisierung gelingt mit den gewählten Funktionen im allgemeinen gut. Eine Ausnahme bilden Granulate mit geringem Maisstärkegehalt und Aethanol als Granulierflüssigkeit, die mit der RRS-B- Funktion nicht beschrieben werden können.

Einfluß der Faktoren des Designs:

Mit Aethanol als Granulierflüssigkeit sind die Granulate bedeutend feiner als bei Granulation mit Wasser. Dieser Effekt beruht zum einen auf der Unlöslichkeit von Laktose in Aethanol, so daß Kristallbrücken der Laktose beim Trocknen nicht zur Festigkeit beitragen können. Zum anderen nimmt die Festigkeit von Naßagglomeraten mit der Oberflächenspannung der Flüssigkeit ab. So fanden NEWITT und CONWAY - JONES (61) eine lineare Abhängigkeit der Druckfestigkeit von Sandgranula von der Oberflächenspannung von Aethanol-Wasser-Gemischen. Mit hohem Maisstärkegehalt (Faktor B) werden in diesem Design wieder feinere Granulate erhalten (vgl. Abschn. 2.3.), und außerordentlich große Feinanteile treten mit Aethanol und 65 % Maisstärke auf. Wie Analysen der Laktoseverteilung zwischen den Kornklassen zeigten (s. Abschn. 3.6.1.), ist in diesen Granulaten überraschend die Maisstärke in der Feinfraktion $<90\text{ }\mu\text{m}$ angereichert. Demnach ist die Granulierfähigkeit der Maisstärke mit Aethanol gegenüber Wasser vermindert. Wahrscheinlich beruht die Festigkeit von Maisstärkegranulaten mit Wasser auf einem Anquellen der Stärkekörner, das mit Aethanol nicht eintritt.

3.4. Farbstoffverteilung

Die Ergebnisse der Farbstoffbestimmungen in den Kornklassen sind in Tab. 5 des Tabellenanhangs aufgeführt. Die Verteilungen in den Granulaten 5 (Standardbezeichnung ab) und 10 (Standardbezeichnung abc) sind in den Abb. 15 und 16 als Histogramme dargestellt.

Die Reproduzierbarkeit ist bei den Granulaten mit Aethanol als Granulierflüssigkeit herabgesetzt. Die Bilanzwerte zeigen keine deutliche Abweichung vom Erwartungswert von 100 %. Mit Aethanol als Granulierflüssigkeit finden sich sehr hohe Farbstoffgehalte in den mittleren und groben Fraktionen.

3.5. Auswertung des Designs

Die Auswertung des Designs mit den Kennzahlen S und K ist in den Tab. 17 und 18 zusammengefaßt.

Die mangelhafte Reproduzierbarkeit der Farbstoffverteilungen in den Aethanol- Granulaten bewirkt eine Erhöhung der Signifikanzschwelle.

In den Tab. 19 und 20 sind die signifikanten Effekte und Wechselwirkungen bei Auswertung mit den beiden Kennzahlen und die zugehörigen Befunde zusammengestellt. Die Bewertung von Effekten und Wechselwirkungen in diesem Design ist wegen der sehr großen Wechselwirkung AB erschwert.

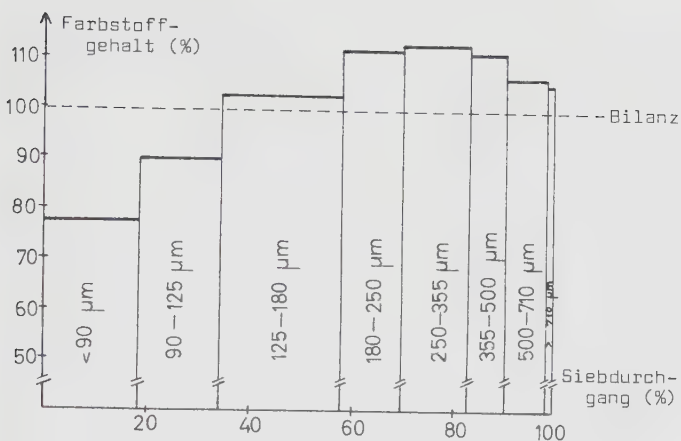


Abb. 15 Granulat 5/ab

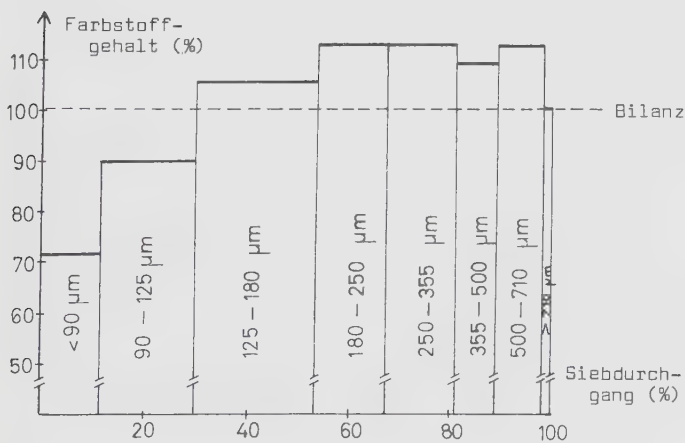


Abb. 16 Granulat 10/abc

Granulat Nr.	Standardbezeichnung	Kennzahl S	Mittelwert	Effekte u. Wechselwkg.	Signifikanz
1 7	(1) (1)	16,37 19,16	17,77	TOTAL = 91,67	
15 16	a a	10,27 7,37	8,82	8 A = - 1,41	
3 11	b b	9,64 11,24	10,44	8 B = + 2,95	
5 12	ab ab	13,01 14,91	13,96	8 AB = + 21,83	>99 %
6 8	c c	10,39 10,05	10,22	8 C = - 10,31	>95 %
4 13	ac ac	7,53 7,57	7,55	8 AC = + 9,45	>95 %
2 14	bc bc	7,33 8,89	8,11	8 BC = + 7,33	
9 10	abc abc	15,02 14,57	14,80	8 ABC = - 3,11	

Tab. 17 Auswertung des Designs mit der Kennzahl S

Granulat Nr.	Standardbezeichnung	Kennzahl K	Mittelwert	Effekte u. Wechselwkg.	Signifikanz
1 7	(1) (1)	204,0 216,3	210,2	TOTAL = 2239,0	
15 16	a a	215,0 170,7	192,9	8 A = +910,8	>99 %
3 11	b b	187,3 224,5	205,9	8 B = +834,6	>99 %
5 12	ab ab	517,6 561,6	539,6	8 AB = + 856,8	>99 %
6 8	c c	121,0 133,7	127,4	8 C = - 58,2	
4 13	ac ac	162,6 180,7	171,7	8 AC = + 278,0	
2 14	bc bc	104,6 136,6	120,6	8 BC = + 149,8	
9 10	abc abc	542,3 799,0	670,7	8 ABC = +154,8	

Tab. 18 Auswertung des Designs mit der Kennzahl K

Effekt oder Wechselwkg.	Signifikanz	Vorzeichen	Befund
AB	>99 %	+	Mit hohem Maisstärkegehalt und Aethanol als Granulierflüssigkeit wird die Verteilung verschlechtert
C	>95 %	-	Mit hydrophobem Farbstoff wird die Verteilung verbessert
AC	>95 %	+	Mit hydrophilem Farbstoff und Wasser als Granulierflüssigkeit wird die Verteilung verschlechtert

Tab. 19 Befunde der Auswertung mit der Kennzahl S

Effekt oder Wechselwkg.	Signifikanz	Vorzeichen	Befund
A	>99 %	+	Beide Effekte werden durch die Wechselwirkung AB verursacht
B	>99 %	+	
AB	>99 %	+	Mit hohem Maisstärkegehalt und Aethanol als Granulierflüssigkeit wird die Verteilung verschlechtert

Tab. 20 Befunde der Auswertung mit der Kennzahl K

3.6. Untersuchungen zur Interpretation der Effekte und Wechselwirkungen

3.6.1. Verteilung der Laktose zwischen den Kornklassen

In Granulaten mit Tartrazin- Pigment wurden die Verteilungen der Laktose zwischen den Kornklassen bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tab. 6 des Tabellenanhangs zusammengefaßt. In den Abb. 17 bis 20 sind die Verteilungen in den Granulaten 3, 5, 7 und 16 als Histogramme dargestellt. Die Resultate der Wiederholungen weisen eine gute Reproduzierbarkeit aus.

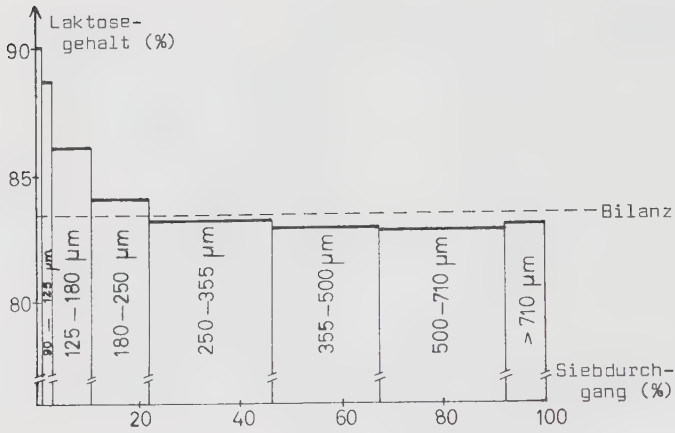


Abb. 17 Granulat 7/(1)

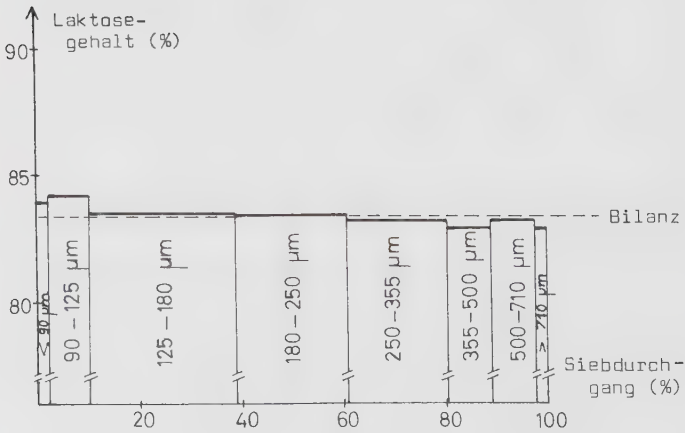


Abb. 18 Granulat 16/a

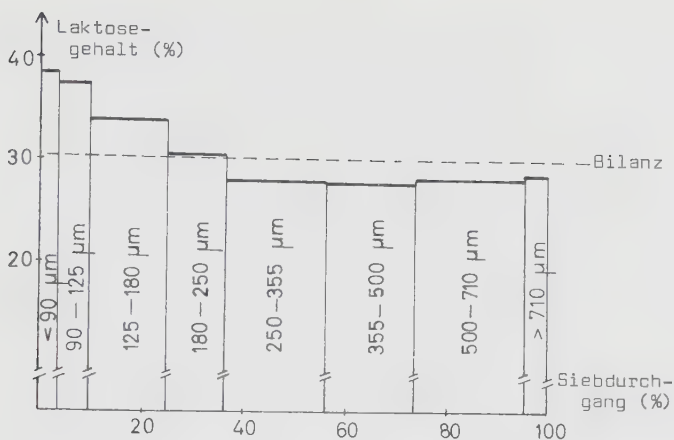


Abb. 19 Granulat 3/b

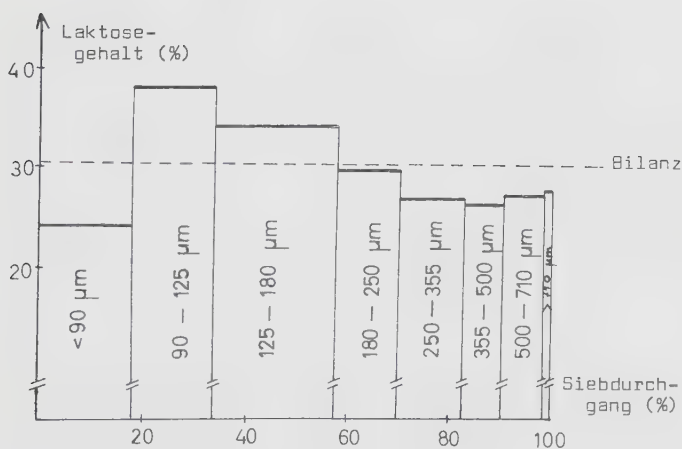


Abb. 20 Granulat 5/ab

Bei Granulaten mit Sudanrot- B traten analytische Schwierigkeiten auf (vgl. Prakt. Teil), aber Einzelbestimmungen, die nicht mit ausreichender Sicherheit auswertbar waren, zeigten grundsätzlich die gleichen Verteilungsmuster. Erwartungsgemäß hat also der Farbstoff keinen Einfluß auf die Füllstoffverteilung.

Die Laktoseverteilungen in den Granulaten mit Wasser als Granulierflüssigkeit entsprechen denen im ersten Design (s. Abschn. 1.6.2.). Dagegen wird mit Aethanol ein großer Teil der Maisstärke nicht granuliert und reichert sich in der Fraktion $< 90 \mu\text{m}$ an.

3.7. Diskussion der Effekte und Wechselwirkungen

3.7.1. Wechselwirkung AB

Ein Vergleich der Farbstoffverteilungen in den Granulaten 5 und 10 (Standardbezeichnungen ab und abc) (Abb. 15 und 16) mit der Laktoseverteilung in Granulat 5 (Abb. 20) zeigt, daß ein Zusammenhang zumindest in der Fraktion $< 90 \mu\text{m}$ nicht mehr besteht. Mit Aethanol werden die Farbstoffe also nicht vorrangig an die Maisstärke gebunden, während mit Wasser eine stärkere Adsorption möglich erscheint. Ebenso wie die Granulierfähigkeit ist die Adsorption mit Aethanol vermindert, was wahrscheinlich auf fehlendes Anquellen zurückzuführen ist.

Trotz der geringen Abhängigkeit von der Verteilung der Füllstoffe sind die Unterschiede der Farbstoffkonzentrationen zwischen den Kornklassen sehr groß.

Als Gründe dafür können angenommen werden:

1. Beide Farbstoffe werden von der Granulierflüssigkeit Aethanol benetzt. Deshalb wird ihre Verteilung von der Flüssigkeitsverteilung in den Naßagglomeraten beeinflusst. Aus Untersuchungen (62, 63) mit Granulaten aus einer rotierenden Trommel geht hervor, daß der Flüssigkeitsgehalt mit der Größe der Granula steigt. Dies

äußert sich auch in einem höheren Gehalt an Bindemittel in den groben Granula. In den Feinanteilen gibt es außerdem einen größeren Teil ungranulierte Partikeln, die nur oberflächlich Flüssigkeit aufnehmen konnten.

2. Die Adsorption von Flüssigkeiten und Feststoffen ist von der zur Verfügung stehenden Oberfläche abhängig, worauf auch Bestimmungsverfahren für die Oberfläche von Haufwerken beruhen (64). So fanden NICHOLSEN und ENEVER (65) beim Aufsprühen von Reserpinlösungen auf Inertgranulate eine Abhängigkeit der Reserpinverteilung von der Granulatoberfläche. Bei Unterschieden der spezifischen Oberfläche der Primärpartikeln zwischen den Kornklassen wird sich deshalb ein unterschiedlicher Farbstoffgehalt ergeben. Inwieweit sich Oberflächenunterschiede zwischen den Kornklassen entwickeln können, wird in Abschn. 5. untersucht.

Für die Wechselwirkung AB ergibt sich aus diesen Überlegungen:

Granulate mit hohem Maisstärkegehalt und Aethanol als Granulierflüssigkeit haben eine geringe Festigkeit. Diese geringe Festigkeit bewirkt wahrscheinlich größere Unterschiede des Flüssigkeitsgehalts und der Oberfläche zwischen den Kornklassen. Besonders ausgeprägt ist die Wechselwirkung AB bei Auswertung mit der Kennzahl K, da die große Menge der Feinanteile keinen verbesserten Farbstoffgehalt hat. Eine hohe Festigkeit begünstigt demnach die Farbstoffgleichverteilung.

3.7.2. Effekt C

Dieser Effekt bestätigt zusammen mit der Wechselwirkung AC die Bedeutung der Benetzbarkeit des Farbstoffs. Sudanrot- B wird von Wasser nicht benetzt und ist in diesen Granulaten gleichmäßiger verteilt, da die Flüssigkeitsverteilung keinen Einfluß hat. Der Effekt C kann nur mit der Kennzahl S gesichert werden, da die

in der Kennzahl K berücksichtigten Korngrößenverteilungen nicht ausreichend reproduzierbar waren.

3.7.3. Wechselwirkung AC

Sudanrot- B wird von Aethanol benetzt und zu einem Teil während des Granulierens auch gelöst. Die Flüssigkeitsverteilung zwischen den Kornklassen hat deshalb wieder einen Einfluß und äußert sich in einer schlechteren Gleichverteilung. Aus dem in Abschn. 3.7.2. genannten Grund kann die Wechselwirkung mit der Kennzahl K nicht gesichert werden.

Dieses Design hat gezeigt, daß die Flüssigkeitsverteilung wahrscheinlich einen Einfluß auf die Farbstoffverteilung hat, wenn der Farbstoff benetzt wird. Deshalb wird in einer folgenden Versuchsreihe mit Tartrazin-Pigment und Wasser als Granulierflüssigkeit der Einfluß der Feuchtmischzeit untersucht.

4. Einfluß der Feuchtmischzeit

4.1. Versuchsplanung

Mit Wasser und 5 % PVP wurden Granulate mit 10 % bzw. 65 % Maisstärke und 0,4 % Tartrazin- Pigment analog den Granulaten (1) und b im vorangegangenen Design hergestellt. Bei jeweils fünf Mischungen mit den beiden Maisstärkekonzentrationen wurden die Feuchtmischzeiten zwischen 0,5 und 10 Minuten variiert. Bei der kürzesten Mischzeit waren visuell gerade keine völlig trockenen Bereiche im Mischgut mehr erkennbar.

4.2. Herstellung der Granulate

Die Reihenfolge der Herstellung wurde mit Zufallszahlen festgelegt.

4.3. Siebanalyse

Die Ergebnisse der Linearisierung der Korngrößenverteilungen nach der RRS-B- Funktion und der logarithmischen Normalverteilung sind in den Tab. 21 und 22 zusammengefaßt.

Granulate mit 10 % Maisstärke sind besser mit der log. Normalverteilung zu beschreiben, während solche mit 65 % Maisstärke eine gute Anpassung durch die RRS-B-Funktion zeigen.

Mit 10 % Maisstärke ist kein Trend der Korngrößencharakteristika mit zunehmender Feuchtmischzeit zu erkennen. Degegen ist in der Tendenz bei hohem Maisstärkegehalt nach der RRS-B- Funktion eine Zunahme von n und eine Abnahme von d' bemerkbar, die durch kleinere Grobfraktionen $> 500 \mu\text{m}$ bewirkt werden.

Granulat Nr.	Feuchtmischzeit [min]	$d' [\mu\text{m}]$	n	r	Quadrat- summe [% ²]
Granulate mit 10 % Maisstärke:					
5	0,5	465	2,07	0,989	102
9	1	374	2,38	0,984	215
3	2	448	2,36	0,979	260
4	5	472	2,18	0,992	100
6	10	489	2,24	0,998	40
Granulate mit 65 % Maisstärke:					
2	0,5	509	1,58	0,994	74
1	1	434	1,69	0,992	71
7	2	412	1,78	0,991	89
10	5	383	1,83	0,991	86
8	10	391	1,92	0,991	88

Tab. 21 Korngrößenparameter nach der RRS-B- Funktion

Granulat Nr.	Feuchtmischzeit [min]	$\bar{x}$ [μ m]	σ_G	r	Quadrat- summe [% ²]
Granulate mit 10 % Maisstärke:					
5	0,5	358	0,689	0,994	93
9	1	279	0,549	0,997	65
3	2	352	0,628	0,998	70
4	5	368	0,670	0,998	39
6	10	382	0,655	0,993	55
Granulate mit 65 % Maisstärke:					
2	0,5	374	0,856	0,979	186
1	1	317	0,769	0,988	155
7	2	301	0,720	0,988	162
10	5	278	0,673	0,988	171
8	10	286	0,655	0,988	173

Tab. 22 Korngrößenparameter nach der logarithmischen Normalverteilung

4.4. Farbstoffverteilung

Die Farbstoffverteilungen zwischen den Kornklassen der Granulate sind in Tab. 7 des Tabellenanhangs zusammengefaßt. Die Histogramme sind alle einander ähnlich und entsprechen dem bekannten Muster.

Für die Kennzahlen S und K ergeben sich die Werte der Tab. 23.

Granulat Nr.	Feuchtmischzeit [min]	Kennzahl S	Kennzahl K
Granulate mit 10 % Maisstärke:			
5	0,5	14,65	248,0
9	1	16,65	326,5
3	2	18,31	235,9
4	5	16,44	228,7
6	10	16,21	197,8
Granulate mit 65 % Maisstärke:			
2	0,5	12,00	228,3
1	1	13,08	239,8
7	2	12,72	231,8
10	5	10,93	222,2
8	10	11,45	194,8

Tab. 23 Farbstoffverteilungen entsprechend den Kennzahlen S und K

Eine statistische Beurteilung der Resultate ist schwierig, da die Standardabweichung der Versuche nicht bekannt ist.

Eine Abschätzung ist mit Hilfe der χ^2 - Statistik möglich (66), die die gefundenen Werte auf Normalverteilung prüft.

Der χ^2 - Wert einer Reihe mit den Einzelwerten x_i und dem arithmetischen Mittel $\bar{x}$ berechnet sich nach:

$$\chi^2 = \sum_1^n \frac{(x_i - \bar{x})^2}{\bar{x}} = \frac{\sum_1^n x_i^2}{\bar{x}} - \sum_1^n x_i$$

Für die Versuchsergebnisse berechnet sich:

Kennzahl S :	10 % Maisstärke :	$\chi^2 = 0,41$
	65 % Maisstärke :	$\chi^2 = 0,26$
Kennzahl K :	10 % Maisstärke :	$\chi^2 = 37,2$
	65 % Maisstärke :	$\chi^2 = 5,0$

Der tabellierte χ^2 - Wert für 5 % Wahrscheinlichkeit, daß die Einzelwerte einer Normalverteilung angehören, ist bei $f = 4$ Freiheitsgraden 9,49. Bei kleineren Werten wird keine Abweichung von der Normalverteilung angenommen.

Lediglich der χ^2 - Wert für die Kennzahl K bei 10 % Maisstärke ist größer; er beruht vor allem auf dem hohen Ergebnis für K im Granulat mit einer Minute Feuchtmischzeit (ohne diese Kennzahl ergibt sich ein χ^2 von 6,0). Die Kennzahl K ist stark von der Korngrößenverteilung abhängig, die nicht ausreichend reproduzierbar ist (vgl. Verlust von Signifikanzen in vorangegangenen Designs). So ist auch das Granulat 9 auffallend fein (s. Tab. 22), was u.a. auf die höhere Restfeuchte vor dem Brechen zurückgeführt werden kann (s. Prakt. Teil). Von diesem Ergebnis kann deshalb höchstens auf einen Einfluß der Festigkeit bei der Formung des Granulats geschlossen werden, der auch als

deutliche Wechselwirkung AB in Abschn. 3. gefunden wurde.

In diesen Versuchen kann somit kein Einfluß der Feuchtmischzeit auf die Verteilung eines von der Granulierungsflüssigkeit benetzten Farbstoffs festgestellt werden. In der hydrophilen Pulvermischung kommt es wahrscheinlich schon nach kurzer Mischzeit zu einer guten Benetzung aller Partikeln. Die Flüssigkeitsverteilung wird dann von der Oberfläche der Teilchen und ggf. von einer spezifischen Adsorption bestimmt. Inwieweit Oberflächenunterschiede zwischen den Kornklassen sich ausbilden können, soll in folgenden Versuchen untersucht werden.

5. Einfluß der Korngrößenverteilung der Füllstoffe

5.1. Versuche mit engen Kornfraktionen der Laktose

5.1.1. Versuchsplanung

Die Festigkeit von Granulaten hängt entscheidend von der Größe der sie aufbauenden Partikeln ab. Dieser Befund wurde vor allem für Pellets aus rotierenden Trommeln und Granuliertellern beschrieben (62, 67, 68). Experimentell kann die Agglomeratfestigkeit je nach Beanspruchungsart als Druck-, Zug- oder Scherfestigkeit bestimmt werden. Theoretisch am besten abzuleiten ist die Zugfestigkeit, die sich als die zum Zerreißen nötige Kraft pro Querschnittsfläche definiert. So hat RUMPF (69) für die Zugfestigkeit von Agglomeraten aus kugeligem Monokorn folgende Gleichung abgeleitet:

$$\sigma_Z = \frac{(1 - \epsilon)k}{\pi} \cdot \frac{1}{d^2} \cdot H$$

worin σ_Z : Zugfestigkeit

ϵ : Porosität des Agglomerats

k : Koordinationszahl = Kontaktpunkte
pro Teilchen in der Packung

d : Durchmesser der Teilchen

H : Haftkraft pro Kontaktpunkt

Auch in einem Agglomerat mit einer Korngrößenverteilung der Primärteilchen ist die Festigkeit an der Oberfläche großer Partikeln, die von Feinanteilen umgeben sind, vermindert, da sich hier weniger Koordinationspunkte ergeben. Unterschiede der Festigkeit der Agglomerate wirken sich in konventionellen Feuchtgranulaten auf die Verteilung zwischen den Kornklassen aus. Bei der Herstellung werden die beim Feuchtmischen gebildeten Primäragglomerate durch Scherwirkungen beim Feuchtmischen selbst, das Granulatformen in der Granuliermaschine und das Brechen nach dem Vortrocknen mechanisch belastet. Es ist daher anzunehmen, daß sich die großen Partikeln in den Feinfraktionen des Granulats anreichern. Da große Partikeln eine geringere spezifische Oberfläche haben, würden adsorbierte Teilchen in diesen Fraktionen vermindert sein.

Die bisher eingesetzten Füllstoffe pulverisierte Laktose und Maisstärke haben sehr breite Korngrößenverteilungen mit unterschiedlichen mittleren Korngrößen. So ergaben Kornanalysen der in Abschn. 3. verwendeten Substanzen folgende Werte nach RRS-B:

Maisstärke (Luftstrahlsiebung mit Mikropräzisions-
sieben bis $40\text{ }\mu\text{m}$, darüber mit Drahtsieben) :
 $d' = 30\text{ }\mu\text{m}$; $n = 1,49$; $r = 0,998$; Quadratsumme $8\text{ }\%^2$
(5 Siebe)

Laktose (Naßsiebung mit Mikropräzisionssieben bis
 $50\text{ }\mu\text{m}$, darüber Luftstrahlsiebung mit Draht-
sieben) :
 $d' = 53\text{ }\mu\text{m}$; $n = 1,40$; $r = 0,988$; Quadratsumme $220\text{ }\%^2$
(10 Siebe)

Für den Vergleich der Korngrößenverteilungen muß außerdem berücksichtigt werden, daß die Maisstärketeilchen mehr oder minder feste Agglomerate darstellen. Die Stärkekörner sind etwa 10 bis $18\text{ }\mu\text{m}$ groß (70). Sie bestimmen wegen ihrer Auswirkung auf die Oberflächen-

rauhigkeit der Teilchen die Koordinationszahl mit Nachbar-
teilchen und damit die Festigkeit in einem Agglomerat.

Die bessere Granulierfähigkeit der Maisstärke beruht
also u.a. auf der geringeren Korngröße.

Es soll nun versucht werden, zunächst durch Einsatz
enger Korngrößenfraktionen der Laktose in Granulaten
mit ausschließlich Laktose als Konstituens eine gleich-
mäßigere Oberflächen- und damit Farbstoffverteilung
zwischen den Kornklassen zu erreichen.

5.1.2. Herstellung der Granulate

Durch Luftstrahlsiebung wurden Korngrößenfraktionen
der Laktose von 45 - 63 μm und 63 - 90 μm gewonnen,
die einen Anteil an der Verteilung des Ausgangsmate-
rials von 13,6 % bzw. 17,2 % hatten. Wegen der gerin-
gen Menge, die für die Versuche zur Verfügung stand,
betrug die Ansatzgröße nur 300 g. Als Bindemittel
dienten 3 % PVP, die trocken mit der Laktose und dem
jeweils eingesetzten Farbstoff vermischt wurden.
Mit Wasser als Granulierflüssigkeit wurden 0,1 %
Sudanrot- B als hydrophobe und 0,4 % Tartrazin- Pig-
ment als hydrophile Modells substanz verwendet. Zum Ver-
gleich wurden mit jedem Farbstoff zwei Granulate mit
dem gesamten Kornband der Laktose hergestellt.

Die Reihenfolge der Versuche wurde mit Zufallszahlen
festgelegt und ist aus der Tab. 24 ersichtlich.

Granulat Nr.	Laktose	Farbstoff	Bezeichnung
1	Ges. Kornband	Sudanrot- B	BS
2	Kornfraktion (45 - 63 μm)	Tartrazin- Pigment	FT
3	Ges. Kornband	Sudanrot- B	BS
4	Kornfraktion (63 - 90 μm)	Sudanrot- B	FS
5	Ges. Kornband	Tartrazin- Pigment	BT
6	Ges. Kornband	Tartrazin- Pigment	BT

Tab. 24 Versuchsplan

5.1.3. Siebanalyse

Granulate aus den Kornfraktionen waren außergewöhnlich weich. HUNTER und GANDERTON (71) fanden ebenfalls, daß die Festigkeit der Agglomerate von Kornfraktionen sehr gering und mit einer hohen Porosität verknüpft ist. Durch fehlendes Feinkorn wird nur eine geringe Packungsdichte erreicht, und die Zahl der Koordinationspunkte pro Querschnitt ist klein.

Die Granulate aus den Kornfraktionen wurden vor dem Brechen durch ein 1 mm #-Sieb in Analogie zu den vorhergehenden Granulaten mit 10 % Maisstärke auf eine Restfeuchte von ca. 3,5 % vorgetrocknet. Diese Restfeuchte bedingte beim Nachtrocknen auf der Horde im Trockenschrank eine teilweise Sekundäragglomeration (s. Prakt. Teil). Deshalb findet sich in diesen Granulaten ein größerer Anteil mit einer Korngröße $>1000 \mu\text{m}$.

Die Ergebnisse der Linearisierung der Korngrößenverteilungen nach der RRS-B- Funktion und der logarithmischen Normalverteilung finden sich in den Tab. 25 und 26.

Granulat Nr.	Bezeichnung	d' [μm]	n	r	Quadratsumme [% ²]
1	BS	376	2,00	0,994	64
3	BS	419	2,37	0,993	63
4	FS	540	2,40	0,964	657
5	BT	435	1,98	0,997	29
6	BT	431	2,09	0,995	48
2	FT	628	1,94	0,979	275

Tab. 25 Korngrößenparameter nach der
RRS-B- Funktion

Die Reproduzierbarkeit der Korngrößenverteilungen in den Doppelversuchen kann nicht befriedigen. Dies ist wahrscheinlich auf die geringe Ansatzgröße und die mangelhafte Reproduzierbarkeit der Herstellungsparameter zurückzuführen.

Granulat Nr.	Bezeichnung	$\bar{x}$ [μm]	σ_G	r	Quadratsumme [% ²]
1	BS	275	0,622	0,993	101
3	BS	315	0,569	0,984	223
4	FS	411	0,635	0,995	139
5	BT	322	0,664	0,982	197
6	BT	322	0,634	0,981	234
2	FT	486	0,785	0,999	55

Tab. 26 Korngrößenparameter nach der logarithmischen Normalverteilung

5.1.4. Farbstoffverteilung

Die Farbstoffkonzentrationen in den einzelnen Kornklassen der Granulate sind in Tab. 8 des Tabellenanhangs zusammengefaßt.

Die Farbstoffverteilungen in den Granulaten 1, 2, 4 und 5 sind in den Abb. 21 bis 24 dargestellt.

Die Bilanzwerte der Farbstoffgehalte in den Granulaten mit Kornfraktionen der Laktose liegen deutlich unter dem Erwartungswert von 100 %. Entsprechend Abschn. 2.4. kann eine geringe Mischwirkung mit relativ großen Agglomeraten im Gut dafür verantwortlich sein. Kornfraktionen könnten durch ihre geringe Packungsdichte das Aufschließen von Agglomeraten der Farbstoffe im Mischer erschweren.

Für die Kennzahlen S und K ergeben sich die Werte der Tab. 27.

Granulat Nr.	Bezeichnung	Kennzahl S	Kennzahl K
1	BS	14,43	299,2
3	BS	13,04	300,1
4	FS	2,42	29,7
5	BT	27,77	578,7
6	BT	32,55	712,7
2	FT	6,17	72,9

Tab. 27 Kennzahlen S und K

Die Histogramme der Farbstoffverteilungen und die Kennzahlen weisen eine sehr inhomogene Verteilung in den

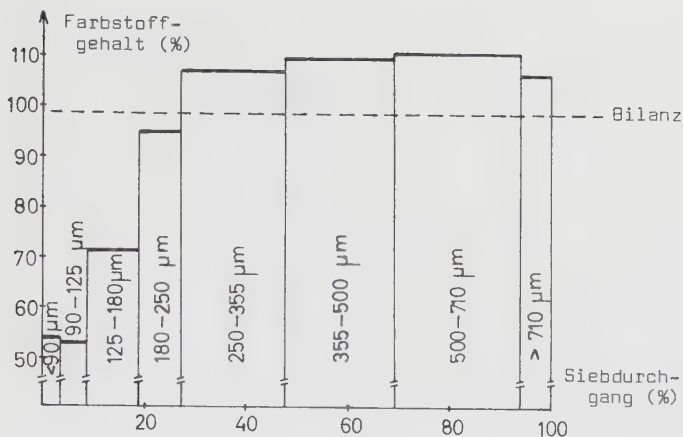


Abb. 21 Granulat 5/BT

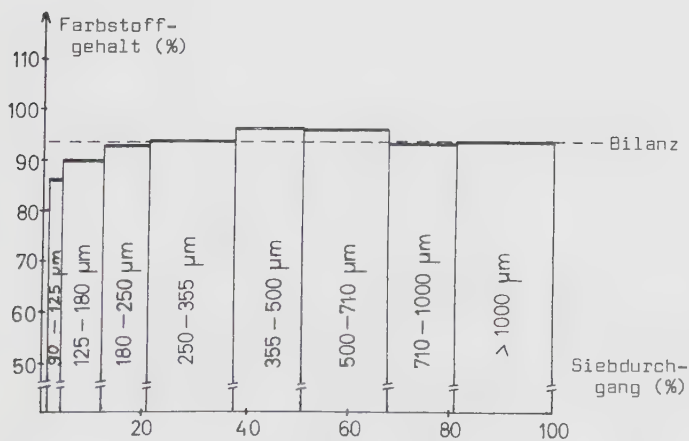


Abb. 22 Granulat 2/FT

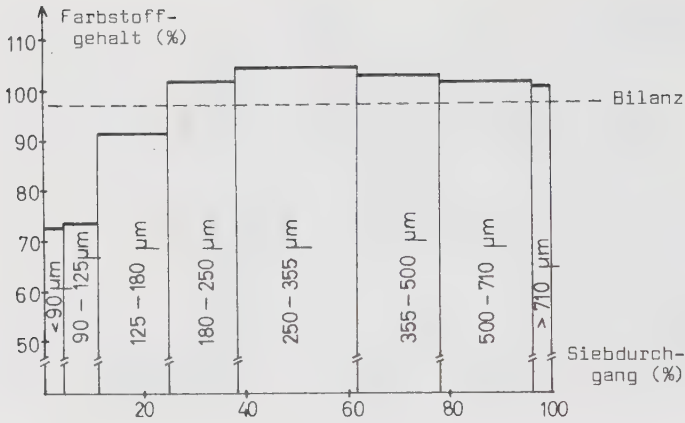


Abb. 23 Granulat 1/BS

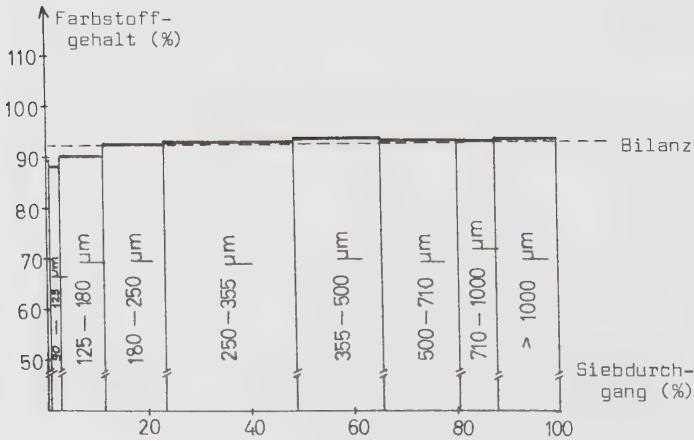


Abb. 24 Granulat 4/FS

Granulaten mit dem gesamten Kornband der Laktose aus. Die relativ hohen Feinanteile lassen schließen, daß die Granulate nicht sehr fest sind. Man kann annehmen, daß bei geringen Haftkräften pro Kontaktpunkt im Agglomerat die Aufteilung der Primärkorngrößen zwischen den Granulatkornklassen begünstigt ist, wodurch größere Oberflächenunterschiede entstehen.

Granulate aus Kornfraktionen haben einen geringen Feinanteil $< 125 \mu\text{m}$, der bei mittleren Primärkorngrößen von $54 \mu\text{m}$ bzw. $77 \mu\text{m}$ praktisch nur aus ungranulierten Kristallen besteht. Der Gehalt der Feinanteile ist im Vergleich zu den Granulaten aus dem gesamten Kornband erhöht. Nach den bisher entwickelten Vorstellungen ist dies auf geringere Oberflächenunterschiede zwischen den Kornklassen zurückzuführen. Durch Einsatz von Kornfraktionen können die Farbstoffverteilungen also bedeutend verbessert werden. Dabei sind Farbstoffe, die von der Granulierflüssigkeit nicht benetzt werden, in Übereinstimmung mit den Befunden in Abschn. 3.7. gleichmäßiger verteilt. So werden mit Sudanrot- B im Granulat 4 die bisher kleinsten Werte für die Kennzahlen S und K erhalten. Beim benetzbaren Farbstoff wirkt sich auch die Flüssigkeitsverteilung aus, so daß größere Unterschiede der Farbstoffkonzentration zwischen den Kornklassen gefunden werden (Granulat 2).

5.1.5. Oberflächenverteilung

Um die Oberflächen der Primärpartikeln in den Kornklassen eines Granulats ermitteln zu können, wurden die Kornklassen der Granulate 1 und 3 durch Entzug des Bindemittels PVP mit Chloroform und Behandlung im Ultraschallbad zerstört. Die Oberfläche der so gewonnenen Pulver wurde mit der Permeabilitätsmethode bestimmt. Für die laminare Strömung eines Gases durch eine Teilchenpackung (Pulverbett) gilt die Kozeny-Carman-Gleichung (72) :

$$\bar{v} = \frac{\epsilon^3}{k \cdot (1 - \epsilon)^2} \cdot \frac{\Delta p}{L \cdot \eta \cdot S_v^2}$$

worin: $\bar{v}$: Mittlere Gasgeschwindigkeit = auf den Querschnitt des freien Strömungskanals (ohne Packung) bezogener Volumenstrom
 ϵ : Porosität der Packung
 k : Kozeny-Carman-Konstante (≈ 5)
 L : Länge der Packung
 Δp : Druckabfall des Gases über der Packung
 η : Dynamische Viskosität des Gases
 S_v : Volumenbezogene spezifische Oberfläche der Teilchen

Im Fisher Sub-Sieve Sizer (73) wird die Porosität der Packung durch Verdichten von 1 cm³ Feststoff (entsprechend der wahren Dichte der Substanz) auf ein definierbares Volumen festgelegt. Die theoretische Oberfläche des Pulvers läßt sich dann gemäß der Kozeny-Carman-Gleichung aus der Packungslänge, der Viskosität des Gases (Luft), dem Druckabfall über der Packung und der daraus sich ergebenden Strömungsgeschwindigkeit des Gases errechnen. Das Gerät ist so eingerichtet, daß bei konstantem Gasdruck vor dem Pulverbett lediglich der Druck nach Durchströmen der Packung an einem Wassermanometer abgelesen werden muß. Mit Hilfe eines Kurvenschardiagramms am Gerät, in das alle anderen Parameter eingearbeitet sind, läßt sich in der Höhe des Wassermeniskus' des Manometers die spezifische Oberfläche des Pulvers direkt ablesen.

Die volumenbezogene spezifische Oberfläche von kugeligem Gleichkorn mit dem Durchmesser d ist :

$$S_v = \frac{6}{d} \cdot$$

Mit dieser Gleichung werden die Werte für die spezifische Oberfläche in die äquivalenten Partikeldurchmesser umgerechnet, die im Diagramm am Gerät eingetragen sind.

Die massebezogene spezifische Oberfläche der Proben läßt sich aus den Äquivalentdurchmessern nach

$$S_m = \frac{6}{d \cdot \rho_F} \quad \text{berechnen,}$$

wobei ρ_F die wahre Dichte der Substanz ist.

In der Tab. 28 sind die massebezogenen spezifischen Oberflächen der Primärpartikeln in den Kornklassen der Granulate 1 und 3 (gesamtes Kornband der Laktose) zusammengefaßt (Mittelwerte aus drei Bestimmungen).

Kornklasse	Spezifische Oberfläche $[10^3 \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}]$	
	Granulat 1	Granulat 3
>710 μm	1,84	1,63
500 - 710 μm	1,86	1,76
355 - 500 μm	1,86	1,78
250 - 355 μm	1,89	1,73
180 - 250 μm	1,82	1,46
125 - 180 μm	1,74	1,28
90 - 125 μm	1,38	1,22
<90 μm	1,25	1,25

Tab. 28 Spezifische Oberflächen der Primärpartikeln in den Kornklassen

Die mittlere relative Standardabweichung der Bestimmungen betrug 3,9 % (32 Freiheitsgrade). Der Bilanzwert der spezifischen Oberfläche in den untersuchten Granulaten ist bedeutend geringer als die mit dem gleichen Gerät bestimmte Oberfläche der Laktose, aus der die Granulate hergestellt worden waren. Hierfür ergaben sich $2,67 \cdot 10^3 \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$. Der Unterschied ist auf die Löslichkeit der Laktose in der Granulierflüssigkeit zurückzuführen, wobei vor allem feine Teilchen in Lösung gehen und nach dem Trocknen wieder auskristallisieren.

Die Ergebnisse zeigen eine deutlich verminderte spezifische Oberfläche der Primärteilchen in den Feinanteilen des Granulats; d.h. die groben Partikeln sind in diesen Fraktionen angereichert. In den Fraktionen 250 - 355 μm bzw. 355 - 500 μm findet sich trendmäßig ein Maximum der Oberfläche, das mit dem Maximum des

Farbstoffgehalts in den Granulaten übereinstimmt.

FOGEL (74) untersuchte mit radioaktiv markierten Kornfraktionen des Ausgangsguts, die den übrigen Größen dann wieder zugemischt wurden, die Verteilung dieser Fraktionen zwischen Granulat Kornklassen bei der Tellergranulierung eines Düngemittels. Er fand ebenfalls eine Anreicherung der feinen Partikeln in den Grobfraktionen des Granulats, während große Primärteilchen eine geringe Granulierungsfähigkeit besaßen. Die feinen Ausgangsteilchen waren besonders in mittelgroßen Granula vertreten.

Bei der konventionellen Feuchtgranulation ist ein Maximum des Feingutanteils in den mittleren Kornklassen aus den Vorgängen beim Formen und Brechen des Granulats erklärbar. Es sei vorausgesetzt, daß in einem großen Primäragglomerat, das beim Feuchtmischen zunächst entsteht, alle Partikelgrößen des Ausgangspulvers entsprechend ihrem Mengenanteil vertreten sind. Dieses Agglomerat wird vor allem entlang der Oberfläche grober Primärpartikeln gebrochen, die dabei häufig auch abgelöst werden und in den Granulatfeinanteilen angereichert sind (s. Abschn. 5.1.1.). Je nach der Größe der Bruchteile werden nun grobe Ausgangspartikeln darin vertreten sein. Bei mittelgroßen Granula besteht eine relativ große Wahrscheinlichkeit, daß sich grobe Partikeln an der Oberfläche befinden und dann abgelöst werden können. Dagegen haben große Granula eine kleine Oberfläche, und entsprechend ist die Wahrscheinlichkeit vermehrt, daß große Primärteilchen im Innern eingeschlossen sind.

Die Verteilung des hydrophoben Sudanrot-B zwischen den Granulat Kornklassen sollte von der Oberfläche der Lakto-seteilchen bestimmt werden. In der Abb. 25 sind die Farbstoffgehalte der Kornklassen des Granulats 1 gegen die Oberflächen der Primärpartikeln aufgetragen.

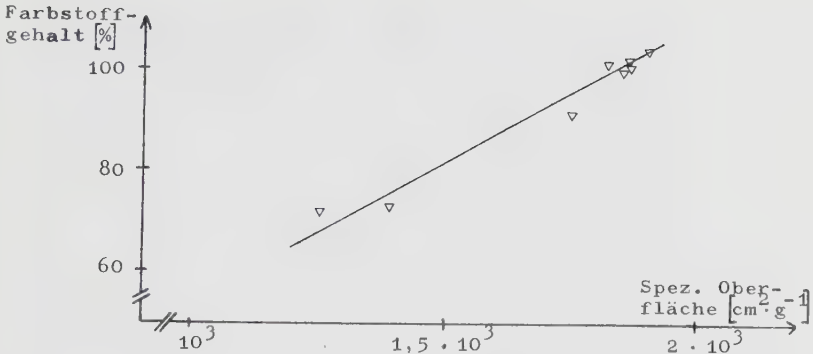


Abb. 25 Farbstoffgehalt und spezifische Oberfläche der Primärpartikeln

Trotz der relativ großen Streuung der Werte, die auch durch die Ungenauigkeit der Oberflächenbestimmung bedingt ist, kann man doch eine Abhängigkeit zwischen beiden Größen annehmen.

In diesen Versuchen ist nahezu eine Gleichverteilung des Farbstoffs zwischen den Kornklassen in Laktosegranulaten erzielt worden. Bei mehr als einem Füllstoff ist es denkbar, daß sich die Füllstoffe trotz gleicher Korngröße durch unterschiedliche Granulierungsfähigkeit ungleich zwischen den Granulagrößen verteilen. Im Falle einer spezifischen Adsorption des Farbstoffs an einen Füllstoff (z.B. Maisstärke) könnte sich daraus wieder eine geringere Homogenität ergeben. Dies soll im folgenden Versuchsplan untersucht werden.

5.2. Versuche mit engen Kornfraktionen der Laktose und Kartoffelstärke

5.2.1. Versuchsplanung

Als zweiter Füllstoff neben Laktose wurde in diesen Versuchen anstelle von Maisstärke Kartoffelstärke verwendet. Die Korngrößenverteilungen von Maisstärke und Laktose sind zu unterschiedlich, und deshalb konnten

keine etwa gleich großen Kornfraktionen in ausreichender Menge gewonnen werden. Außerdem ist die Korngröße der Maisstärke wegen der Agglomeratstruktur nicht gut definiert. Kartoffelstärke ist mit Korngrößen von meist 45 - 75 μm (70) bedeutend gröber als Maisstärke, und die Körner stellen keine Agglomerate dar.

Um größere Ansätze zu ermöglichen und damit die Reproduzierbarkeit gegenüber den vorangegangenen Versuchen zu verbessern, wurden die Kornfraktionen mit einem Zickzacksichter (75) gewonnen.

Die Faktoren eines 2^3 - Designs und ihre Niveaus sind in Tab. 29 dargestellt.

	(+)- Niveau	(-)- Niveau
Faktor A	Kornfraktionen der Füllstoffe	Gesamtes Kornband der Füllstoffe
Faktor B	65 % Kartoffelstärke	10 % Kartoffelstärke
Faktor C	0,1 % Sudanrot- B	0,4 % Tartrazin-Pigment

Tab. 29 Faktoren und Niveaus des 2^3 - Designs

Jeder Versuch des Designs wurde nur einmal ausgeführt.

5.2.2. Herstellung der Granulate

Die Siebanalyse (Luftstrahlsiebung) der Sichterfraktionen ergab bei Darstellung nach der RRS-B- Funktion folgende Parameter:

Laktose:

$$d' = 59 \mu\text{m}; n = 5,10 ; r = 0,995 ; \text{Quadratsumme } 103 \%^2 \\ (5 \text{ Siebe })$$

Kartoffelstärke:

$$d' = 48 \mu\text{m}; n = 5,03 ; r = 0,974 ; \text{Quadratsumme } 26 \%^2 \\ (4 \text{ Siebe })$$

Die Laktosefraktion hatte einen Anteil an der Ausgangsverteilung von 24 % , während der Anteil der Fraktion der Kartoffelstärke ca. 43 % war.

Mit n - Werten über 5 lagen enge Kornfraktionen vor, und die Unterschiede der charakteristischen Korngrößen erschienen tolerierbar.

Die Ansatzgröße betrug 700 g ; es wurde mit Wasser und 5 % PVP als Bindemittel granuliert. Die Reihenfolge der Versuche wurde mit Zufallszahlen festgelegt.

5.2.3. Siebanalyse

Bei den Granulaten aus den Kornfraktionen der Füllstoffe kam es wiederum (vgl. Abschn. 5.1.3.) beim Nachtrocknen zu einer Sekundäragglomeration, wodurch Granula $>1000 \mu\text{m}$ in der Siebanalyse gefunden wurden.

Die Ergebnisse der Linearisierung der Korngrößenverteilungen nach der RRS-B- Funktion und der logarithmischen Normalverteilung sind in den Tab. 30 und 31 zusammengefaßt.

Granulat Nr.	Standardbezeichnung	d' [μm]	n	r	Quadratsumme [% ²]
5	(1)	437	2,98	0,995	85
2	a	512	2,76	0,985	379
7	b	329	1,94	0,949	757
3	ab	385	2,08	0,983	404
1	c	463	3,14	0,992	120
6	ac	551	2,63	0,984	341
4	bc	381	2,16	0,968	521
8	abc	484	1,89	0,991	178

Tab. 30 Korngrößenparameter nach der RRS-B- Funktion

Granulat Nr.	Standardbezeichnung	$\bar{x}$ [μm]	σ_G	r	Quadratsumme [% ²]
5	(1)	340	0,496	0,993	62
2	a	377	0,525	0,998	27
7	b	237	0,637	0,985	299
3	ab	267	0,550	0,995	69
1	c	372	0,505	0,996	42
6	ac	418	0,578	0,999	17
4	bc	284	0,621	0,993	182
8	abc	342	0,677	0,991	154

Tab. 31 Korngrößenparameter nach der logarithmischen Normalverteilung

Die Korngrößenverteilungen aller Granulate dieses Designs konnten besser mit der logarithmischen Normalverteilung als mit der RRS-B- Funktion approximiert werden. Setzt man wiederum voraus, daß die Farbstoffe die Korngrößenverteilung nicht beeinflussen, so zeigt ein Vergleich der Granulate mit Tartrazin mit denen mit Sudanrot- B eine geringe Reproduzierbarkeit der Verteilungen, die wahrscheinlich vor allem auf mangelhaft kontrollierbaren Restfeuchten vor dem Brechen beruht (s. Prakt. Teil).

Durch Einsatz der Kornfraktionen wurden die Verteilungen bei geringem Kartoffelstärkegehalt mit Ausnahme der Bildung von Sekundäragglomeraten beim Nachtrocknen nicht beeinflußt. Dagegen sind die großen Anteile der Kornklassen 90 - 125 μm und 125 - 180 μm in Granulaten mit 65 % Kartoffelstärke zugunsten größerer Kornklassen bei Verwendung der Kornfraktionen vermindert.

Der Faktor B bewirkt in jedem Fall eine starke Ausweitung der Feinanteile.

5.2.4. Farbstoffverteilung

Die Farbstoffgehalte der Kornklassen sind in Tab. 9 des Tabellenanhangs zusammengefaßt.

Als Beispiele sind die Farbstoffverteilungen der Granulate 6 (Standardbezeichnung ac) und 7 (Standardbezeichnung b) in den Abb. 26 und 27 dargestellt.

Die Bilanzwerte des Farbstoffgehalts entsprechen häufig nicht dem Erwartungswert von 100 %, was wiederum auf Farbstoffagglomerate schließen läßt.

Bei Einsatz der gesamten Kornbänder der Füllstoffe werden sehr inhomogene Farbstoffverteilungen erhalten. Mit groben Primärpartikeln werden die Oberflächenunterschiede zwischen den Kornklassen augenscheinlich verstärkt, und die Granulierflüssigkeit verteilt sich sehr inhomogen.

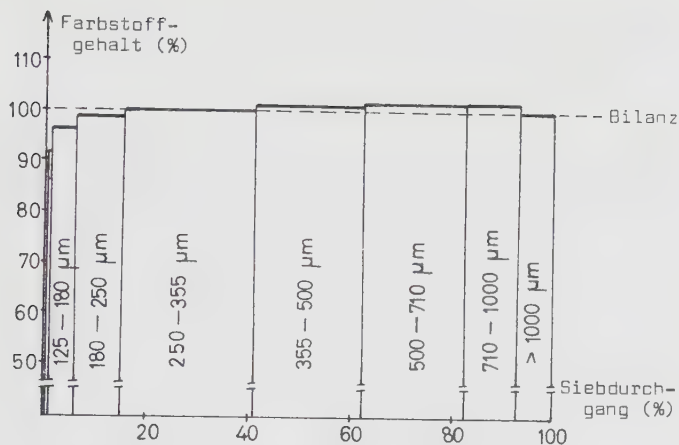


Abb. 26 Granulat 6/ac

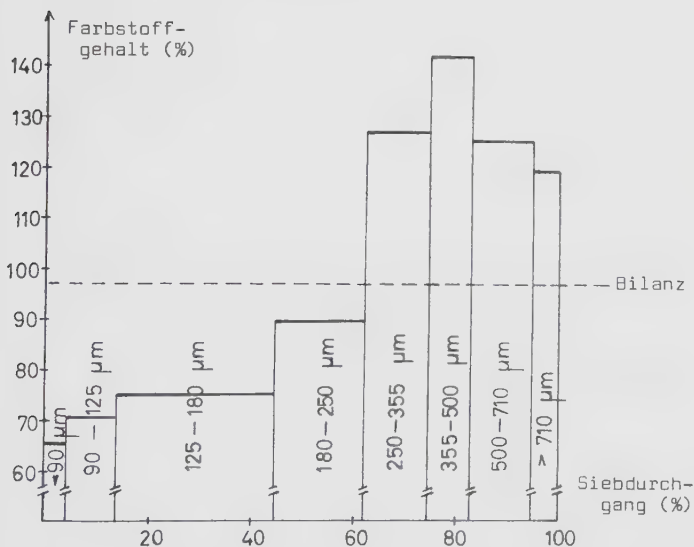


Abb. 27 Granulat 7/b

5.2.5. Auswertung des Designs

Die Auswertung des Designs mit den Kennzahlen S und K findet sich in Tab. 32.

Granulat Nr.	Standardbezeichnung	Kennzahl S	Effekte u. Wechselwkg.	Kennzahl K	Effekte u. Wechselwkg.
5	(1)	29,58	TOTAL = 142,22	644,8	TOTAL = 3227,4
2	a	13,68	8 A = - 54,56	136,2	8 A = -2026,6
7	b	31,10	8 B = + 1,24	1011,6	8 B = + 499,2
3	ab	12,29	8 AB = + 7,30	226,5	8 AB = - 24,4
1	c	21,13	8 C = - 31,08	537,8	8 C = - 810,8
6	ac	6,10	8 AC = + 14,86	45,3	8 AC = + 560,8
4	bc	16,58	8 BC = + 0,98	432,8	8 BC = - 415,0
8	abc	11,76	8 ABC = + 13,12	192,4	8 ABC = + 528,6

Tab. 32 Auswertung des Designs mit den Kennzahlen S und K

Eine Signifikanzprüfung der Effekte und Wechselwirkungen ist nicht möglich, da die Versuchsstreuung nicht bekannt ist. Die hohe dreifache Wechselwirkung ABC, die mit beiden Kennzahlen gefunden wird, erschwert zudem die Beurteilung. Deutlich größer als diese dreifache Wechselwirkung sind nur die einfachen Effekte A und C, die entsprechend den Erwartungen die Farbstoffverteilung verbessern. In den Versuchen ac und abc kann allerdings nicht die gleichmäßige Verteilung des Farbstoffs gefunden werden, die in Abschn. 5.1. in einem Laktosegranulat aus einer Kornfraktion der Laktose erreicht wurde. Deshalb mußte zunächst eine spezifische Adsorption des Farbstoffs Sudanrot- B an einen Füllstoff angenommen

werden, da in diesem Falle dessen Ungleichverteilung zwischen den Kornklassen die Farbstoffgleichverteilung beeinträchtigt. Um über diese Hypothese entscheiden zu können, wurden die Laktoseverteilungen zwischen den Kornklassen analysiert.

5.2.6. Verteilung der Laktose zwischen den Kornklassen

Die Laktoseverteilungen in den Granulaten mit Tartrazin-
- Pigment wurden polarimetrisch bestimmt. Die Ergebnisse sind in den Abb. 28 bis 31 dargestellt.

Abb. 28 : Granulat 5 (Standardbezeichnung (1))

Abb. 29 : Granulat 2 (Standardbezeichnung a)

Abb. 30 : Granulat 7 (Standardbezeichnung b)

Abb. 31 : Granulat 3 (Standardbezeichnung ab)

Die Verteilungen in Sudanrot-B- Granulaten wurden nur orientierend untersucht; es zeigten sich die gleichen Verteilungsmuster.

Ein Vergleich der Laktoseverteilungen in den Granulaten mit dem gesamten Kornband (Granulate 5 und 7) mit den entsprechenden Granulaten mit Maisstärke in Abschn. 3. (vgl. Abschn. 3.6.1., Granulate 7 und 3, Abb. 17 und 19) zeigt eine bessere Gleichverteilung in den Kartoffelstärkegranulaten. Die schlechtere Granulierfähigkeit der Kartoffelstärke prägt sich in einer Anreicherung in den Feinfraktionen aus. Dennoch finden sich gerade in diesen Granulaten besonders inhomogene Farbstoffverteilungen. In den Granulaten mit den Kornfraktionen der Füllstoffe ist die Laktose sehr gleichmäßig verteilt. Eine Beziehung zwischen Laktose- und Farbstoffverteilung ist nicht erkennbar.

Nach diesen Ergebnissen kann eine spezifische Adsorption des Sudanrot- B an einen Füllstoff nicht für die ungleiche Farbstoffverteilung in den Granulaten ac und abc verantwortlich sein. Vielmehr müssen wieder Oberflächenunterschiede zwischen den Kornklassen angenommen werden.

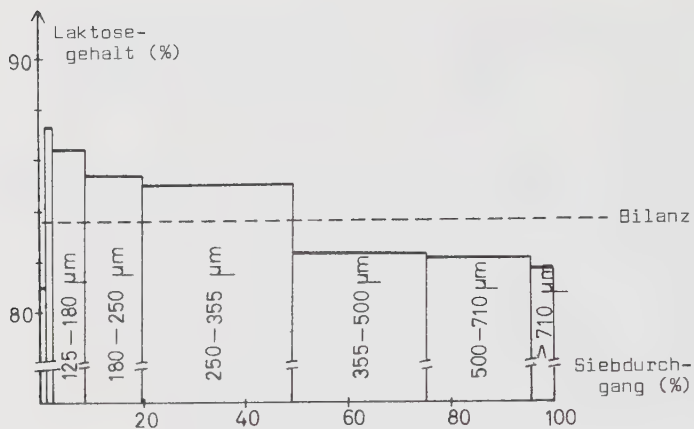


Abb. 28 Granulat 5/(1)

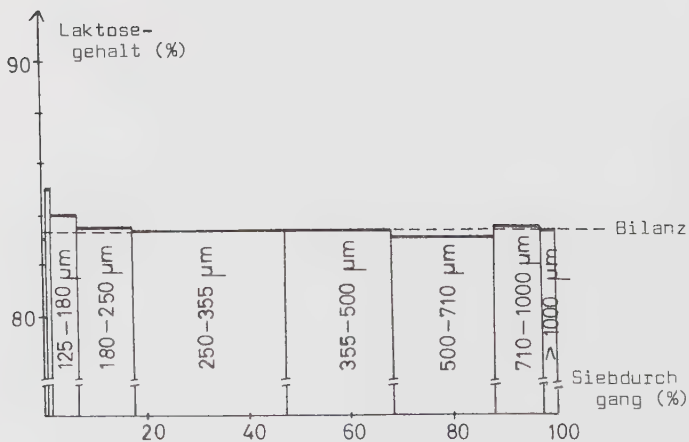


Abb. 29 Granulat 2/a

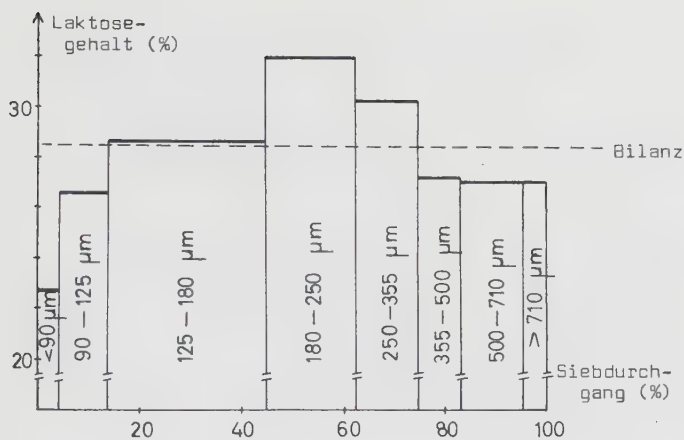


Abb. 30 Granulat 7/b

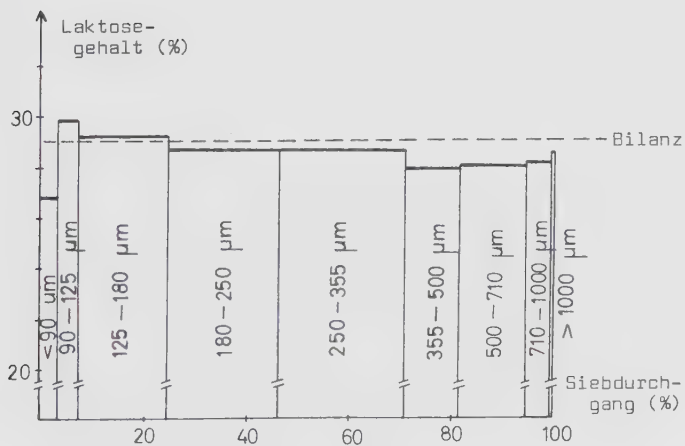


Abb. 31 Granulat 3/ab

Wurden die Sichterfraktionen der Kartoffelstärke und der Laktose jeweils gesondert mit Sudanrot- B zu einem Granulat verarbeitet, zeigten sich auch deutliche Ungleichverteilungen des Farbstoffs. Für die Kennzahlen S und K ergaben sich in diesen Granulaten folgende Werte :

Laktosegranulat : $S = 4,24$; $K = 84,2$
Kartoffelstärkegranulat : $S = 7,20$; $K = 128,6$

Somit konnte auch hier die Gleichverteilung des Farbstoffs in dem Laktosegranulat aus der Luftstrahlsiebfraktion nicht wieder erreicht werden (vgl. Tab. 27). Es kann angenommen werden, daß die Sichterfraktionen eine für diese Versuche noch zu breite Korngrößenverteilung hatten, so daß sich deutliche Oberflächenunterschiede zwischen den Kornklassen ausbilden konnten. Für die Granulate des Versuchsplans ist außerdem zu berücksichtigen, daß sich die Laktose- und Kartoffelstärkefraktionen in der charakteristischen Korngröße etwas unterscheiden, wodurch die Korngrößenverteilungen der Mischungen nochmals ausgeweitet wurden. Eine homogene Farbstoffverteilung kann also nur mit sehr engen Kornfraktionen erzielt werden.

Mit dem gesamten Kornband der relativ groben Kartoffelstärke sind in diesem Versuchsplan außerordentlich ungleiche Farbstoffverteilungen erhalten worden. Mit wachsender mittlerer Korngröße der Primärteilchen können sich offenbar größere Oberflächenunterschiede zwischen den Kornklassen von Granulaten ausbilden. In den Feinfraktionen finden sich dann größtenteils ungranulierte Partikeln. Mit feineren Füllstoffen sollte deshalb die Verteilung der Farbstoffe verbessert werden können.

5.3. Versuche mit feinen Laktosefraktionen

5.3.1. Versuchsplanung

In Füllstoffkombinationen mit Laktose und Maisstärke ist die Laktose die gröbere Komponente, und ihre Anreicherung in den Feianteilen bedingt inhomogene Farbstoffverteilungen. Durch Einsatz einer feinen Laktose sollte deren Granulierfähigkeit verbessert, die Korngrößenunterschiede und die mittlere Korngröße im Gemisch vermindert und dementsprechend die Oberflächenentwicklung in den Kornklassen gleichmäßiger werden können.

Die Faktoren eines 2^2 - Designs mit einer Wiederholung und ihre Niveaus zeigt die Tab. 33.

	(+)- Niveau	(-)- Niveau
Faktor A	Laktose: Feinfraktion des Sichters	Laktose: Gesamtes Kornband der Handelsware
Faktor B	0,1 % Sudanrot- B	0,4 % Tartrazin- -Pigment

Tab. 33 Faktoren und Niveaus des 2^2 - Designs

Die Laktose hatte einen Anteil von 85 % am Granulat; zweiter Füllstoff war Maisstärke in einer Konzentration von 10 %. Die Korngrößenverteilung der Maisstärke war gleich der in Abschn. 3. verwendeten (vgl. Abschn. 5.1.1.). Mit 5 % PVP als Bindemittel wurde mit Wasser granuliert.

Die Handelsware der pulverisierten Laktose war relativ fein; nach der RRS-B- Funktion ergaben sich folgende Werte:

(Naßsiebung mit Mikropräzisionssieben bis 50 μm , darüber Luftstrahlsiebung mit Drahtsieben)

$d' = 32 \mu\text{m}$; $n = 1,28$; $r = 0,993$; Quadratsumme 60 %²
(8 Siebe)

Die Feinfraktion der Laktose wurde mit dem Zickzack-sichter gewonnen; sie konnte zu ca. 26 % aus der Handelsware isoliert werden. Beim Naßsieben mit Mikro-präzisionssieben passierte die Fraktion ein 20 μm - Sieb vollständig, und auf einem 15 μm - Sieb fand sich ein Rückstand von 3,3 %. Mit dem Fisher Sub-Sieve Sizer bestimmte sich die der spezifischen Oberfläche entsprechende Gleichkorngröße zu 3,9 μm .

5.3.2. Herstellung der Granulate

Die Ansatzgröße betrug 700 g. Die Reihenfolge der Versuche wurde mit Zufallszahlen festgelegt.

5.3.3. Siebanalyse

Die Ergebnisse der Linearisierung der Korngrößenverteilungen nach der RRS-B- Funktion und der logarithmischen Normalverteilung sind in den Tab. 34 und 35 zusammengefaßt.

Granulat Nr.	Standardbe- zeichnung	$d' [\mu\text{m}]$	n	r	Quadrat- summe [% ²]
5	(1)	547	1,76	0,990	133
7	(1)	507	1,96	0,995	74
2	a	484	1,55	0,993	99
3	a	475	1,55	0,993	90
4	b	557	1,62	0,981	217
8	b	559	1,73	0,985	184
1	ab	467	1,83	0,992	153
6	ab	465	1,69	0,995	74

Tab. 34 Korngrößenparameter nach der RRS-B- Funktion

Die Korngrößenverteilungen der Granulate können sämtlich besser mit der RRS-B- Funktion beschrieben werden. Die Reproduzierbarkeit ist wie bei den vorangegangenen Versuchen mit kleinen Ansätzen nicht zufriedenstellend. Bei Einsatz der Feinfraktion der Laktose werden die Granulate durchschnittlich etwas feiner, da die

Fraktionen 355 - 500 μm und 500 - 710 μm vermindert sind.

Granulat Nr.	Standardbezeichnung	$\bar{x}$ [μm]	σ_G	r	Quadratsumme [% ²]
5	(1)	407	0,782	0,957	314
7	(1)	381	0,702	0,966	285
2	a	348	0,829	0,966	273
3	a	340	0,825	0,967	265
4	b	404	0,825	0,943	403
8	b	413	0,790	0,948	375
1	ab	318	0,625	0,948	887
6	ab	339	0,769	0,973	248

Tab. 35 Korngrößenparameter nach der logarithmischen Normalverteilung

5.3.4. Farbstoffverteilung

Die Ergebnisse der Farbstoffbestimmungen in den Kornklassen sind in Tab. 10 des Tabellenanhangs zusammengefaßt.

Die Farbstoffverteilungen in den Granulaten 7 (Standardbezeichnung (1)), 3 (Standardbezeichnung a), 8 (Standardbezeichnung b) und 1 (Standardbezeichnung ab) sind in den Abb. 32 bis 35 als Histogramme dargestellt.

5.3.5. Auswertung des Designs

Die Auswertung des Designs mit Hilfe der Kennzahlen S und K ist in den Tab. 36 und 37 zusammengefaßt.

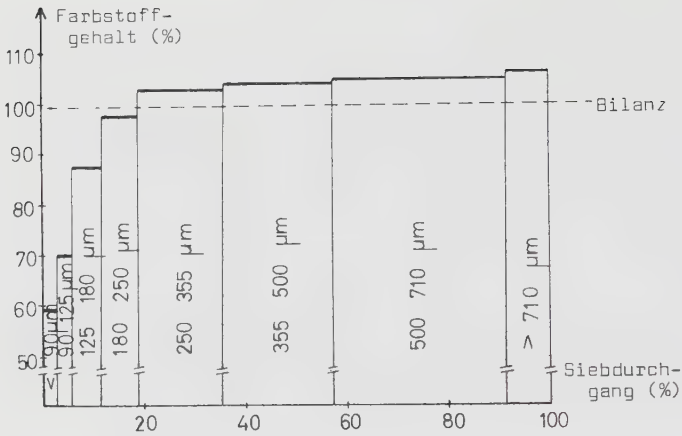


Abb. 32 Granulat 7/(1)

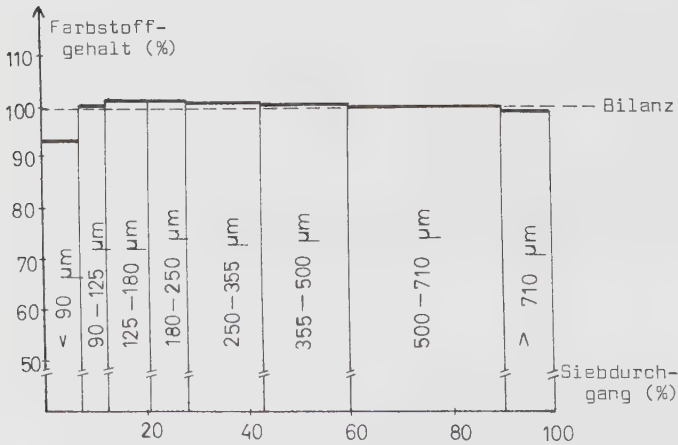


Abb. 33 Granulat 3/a

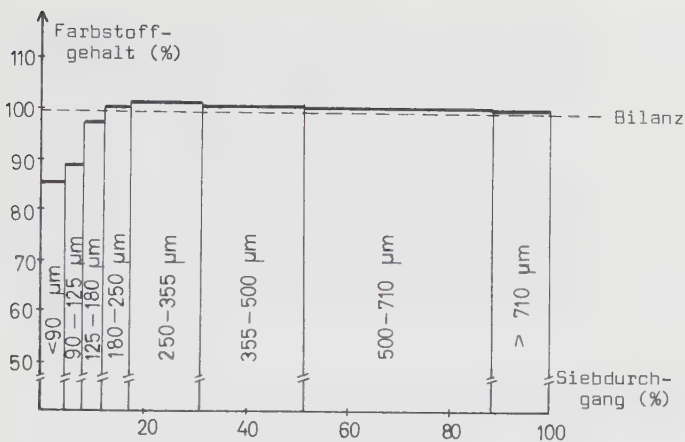


Abb. 34 Granulat 8/b

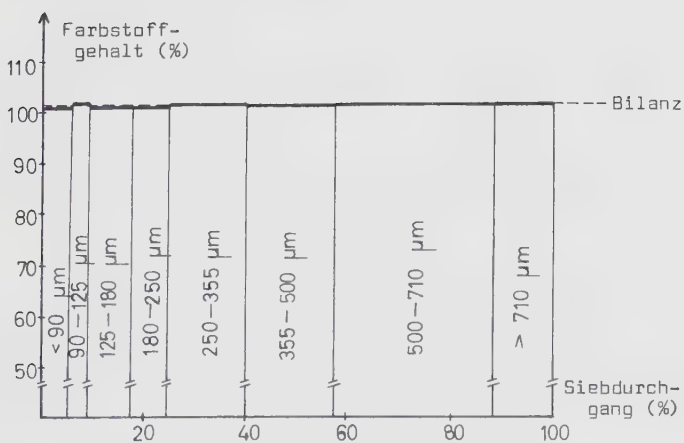


Abb. 35 Granulat 1/ab

Granulat Nr.	Standardbezeichnung	Kennzahl S	Mittelwert	Effekte u. Wechselwkg.	Signifikanz
5 7	(1) (1)	17,15 19,69	18,42	TOTAL = 28,02	
2 3	a a	2,93 2,66	2,80	$\frac{1}{4}$ A = - 21,48	>99 %
4 8	b b	5,73 6,92	6,33	$\frac{1}{4}$ B = - 14,42	>99 %
1 6	ab ab	0,40 0,54	0,47	$\frac{1}{4}$ AB = + 9,76	>99 %

Tab. 36 Auswertung des Designs mit der Kennzahl S

Granulat Nr.	Standardbezeichnung	Kennzahl K	Mittelwert	Effekte u. Wechselwkg.	Signifikanz
5 7	(1) (1)	268,7 265,1	266,9	TOTAL = 445,7	
2 3	a a	62,3 56,9	59,6	$\frac{1}{4}$ A = - 300,5	>99 %
4 8	b b	118,4 94,0	106,2	$\frac{1}{4}$ B = - 207,3	>99 %
1 6	ab ab	8,9 17,0	13,0	$\frac{1}{4}$ AB = + 114,1	>99 %

Tab. 37 Auswertung des Designs mit der Kennzahl K

5.3.6. Diskussion der Effekte und Wechselwirkungen

Mit beiden Kennzahlen werden hochsignifikante Verbesserungen der Farbstoffverteilung durch die Faktoren A und B gefunden. Der Effekt B bestätigt die Bedeutung der Benetzbarkeit. In den Granulaten mit der Standardbezeichnung ab wird, im Rahmen der Fehler der Farbstoffbestimmung, eine vollständige Gleichverteilung erreicht.

Die signifikante Wechselwirkung AB (mit positivem Vorzeichen) wird wegen der Annäherung an das Optimum in diesem Design gefunden. Die Effekte A und B wirken sich schon stark negativ auf die Kennzahlen aus, so daß sich

bei Additivität der Effekte negative Kennzahlen für den Versuch ab ergeben müßten. Beide Kennzahlen können aber im Optimum nur gleich null werden. Durch die Abweichung von der Additivität wird eine positive Wechselwirkung AB berechnet.

In einem Einzelversuch wurden 65 % Maisstärke mit der Feinfraktion der Laktose und 0,1 % Sudanrot- B granuliert. Auch bei hohem Maisstärkegehalt konnte so erreicht werden, daß der Farbstoff weitgehend gleichmäßig zwischen den Kornklassen des Granulats verteilt ist.

Nachdem mit der Feinfraktion der Laktose eine bedeutende Verbesserung erzielt worden ist, soll in den folgenden Versuchen untersucht werden, in welchem Maße die Farbstoffgleichverteilung von der Feinheit der Laktose abhängt.

5.4. Abhängigkeit der Farbstoffverteilung von der Feinheit der Laktose

5.4.1. Versuchsplanung

Mit dem Zickzacksichter wurden drei Feinfraktionen der in Abschn. 5.3. verwendeten Laktose des Handels isoliert. Die Fraktionen hatten folgende Anteile an der Ausgangsverteilung :

Feinfraktion 1 :	26 %
Feinfraktion 2 :	60 %
Feinfraktion 3 :	83 %

Die Ergebnisse der Korngrößenbestimmungen (Naßsiebung mit Mikropräzisionssieben) sind in Tab. 38 zusammengestellt. Die spezifischen Oberflächen wurden mit dem Fisher Sub-Sieve Sizer bestimmt.

Mit diesen Feinfraktionen wurden Granulate mit 10 % Maisstärke und den Farbstoffen Tartrazin- Pigment und Sudanrot- B analog denen in Abschn. 5.3. hergestellt.

Jeder Versuch wurde einmal wiederholt. Die Tab. 39 zeigt die Versuchskombinationen.

Fraktion	Siebgröße	Rückstände [%]					Spez. Oberfläche $[10^3 \text{ cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}]$
		15 μm	20 μm	30 μm	40 μm	50 μm	
1		3,3	-				10,05
2		53,4	32,3	10,4	0,4	-	5,60
3		62,2	46,4	28,5	13,1	4,9	5,05

Tab. 38 Korngrößenverteilungen der Sichterfraktionen

Granulat Nr.	Fraktion der Laktose	Farbstoff	Bezeichnung
4	1	Sudanrot- B	S 1
10	1	Sudanrot- B	S 1
1	2	Sudanrot- B	S 2
5	2	Sudanrot- B	S 2
2	3	Sudanrot- B	S 3
9	3	Sudanrot- B	S 3
7	1	Tartrazin	T 1
8	1	Tartrazin	T 1
3	2	Tartrazin	T 2
11	2	Tartrazin	T 2
6	3	Tartrazin	T 3
12	3	Tartrazin	T 3

Tab. 39 Versuchsplan

5.4.2. Herstellung der Granulate

Die Reihenfolge der Versuche wurde mit Zufallszahlen festgelegt.

5.4.3. Siebanalyse

Die Ergebnisse der Linearisierung der Korngrößenverteilungen nach der RRS-B- Funktion und der logarithmischen Normalverteilung sind in den Tab. 40 und 41 zusammengefaßt.

Die Verteilungen können meistens besser mit der RRS-B-Funktion approximiert werden. Die Reproduzierbarkeit entspricht der bei den vorangegangenen Versuchen mit kleinen Ansätzen. In den Siebanalysen werden die Fraktionen $< 90 \mu\text{m}$, $90 - 125 \mu\text{m}$ und $500 - 710 \mu\text{m}$ mit

zunehmender Partikelgröße der Laktose etwas vermindert, während insbesondere die Fraktion 250 - 355 μm vermehrt ist. Daraus ergibt sich tendenzmäßig eine Erhöhung von n bzw. Verminderung von σ_G .

Granulat Nr.	Bezeichnung	$d' [\mu\text{m}]$	n	r	Quadratsumme [% ²]
4	S 1	492	1,65	0,996	57
10	S 1	472	1,67	0,996	59
1	S 2	440	2,21	0,996	59
5	S 2	442	1,90	0,997	46
2	S 3	471	2,01	0,998	17
9	S 3	464	1,97	0,998	15
7	T 1	505	1,57	0,994	83
8	T 1	471	1,60	0,991	120
3	T 2	415	1,74	0,993	79
11	T 2	416	2,09	0,995	66
6	T 3	462	2,07	0,999	17
12	T 3	450	1,87	0,999	16

Tab. 40 Korngrößenparameter nach der RRS-B- Funktion

Granulat Nr.	Bezeichnung	$\bar{x} [\mu\text{m}]$	σ_G	r	Quadratsumme [% ²]
4	S 1	360	0,805	0,975	203
10	S 1	344	0,780	0,974	226
1	S 2	334	0,624	0,992	64
5	S 2	329	0,702	0,988	117
2	S 3	353	0,677	0,981	130
9	S 3	346	0,685	0,981	126
7	T 1	366	0,839	0,969	235
8	T 1	337	0,791	0,958	344
3	T 2	303	0,732	0,990	129
11	T 2	311	0,636	0,994	68
6	T 3	349	0,665	0,988	85
12	T 3	332	0,702	0,983	126

Tab. 41 Korngrößenparameter nach der logarithmischen Normalverteilung

5.4.4. Farbstoffverteilung

Die Farbstoffverteilungen in den einzelnen Granulaten sind in Tab. 11 des Tabellenanhangs zusammengefaßt.

Die Verteilungsmuster sind in allen Granulaten gleich. Zur Charakterisierung werden wiederum die Kennzahlen S und K herangezogen. In den Abb. 36 und 37 sind die Kennzahlen in Abhängigkeit von der spezifischen Oberfläche der Laktose dargestellt. Mit abnehmender Feinheit der Laktose entwickelt sich sehr rasch eine ungleiche Farbstoffverteilung zwischen den Kornklassen. Die Bedeutung der Breite der Korngrößenverteilung und der mittleren Korngröße der Füllstoffe wird damit unterstrichen.

6. Einfluß auf die Gehaltseinheitlichkeit

Nachdem Methoden zum Erzielen einer gleichmäßigen Farbstoffverteilung in Granulaten erarbeitet worden sind, soll der Einfluß auf die Gehaltseinheitlichkeit von daraus abgeteilten Einzeldosen untersucht werden. Damit sich eine unterschiedliche Konzentration in den Granulatkorngrößen auf den Gehalt von Proben aus dem Haufwerk auswirken kann, muß ein Entmischvorgang wirksam sein (vgl. Seite 10)

6.1. Entmischmodell

In der Praxis ist das Aufschütten eines Schüttkegels mit einem Teilchenkollektiv mit Korngrößenunterschieden ein häufiger Entmischfall, der auch beim Beschicken des Fülltrichters auf einer Tablettenmaschine anzutreffen ist (vgl. Seite 8). Dabei konzentrieren sich die Feianteile im Zentrum, während die groben Fraktionen mehr oder minder zur Peripherie des Kegels getragen werden (14, 76). In welchem Maße diese Entmischung die Einheitlichkeit des aus dem Trichter abgezogenen Gutes beeinflusst, hängt vor allem von der Fließart ab (77). Man unterscheidet beim Bunkerausfluß zwischen

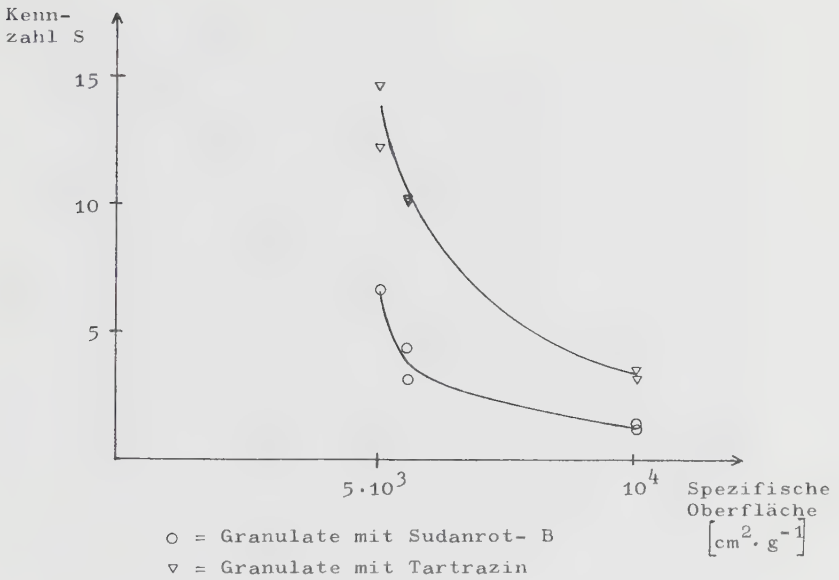


Abb. 36

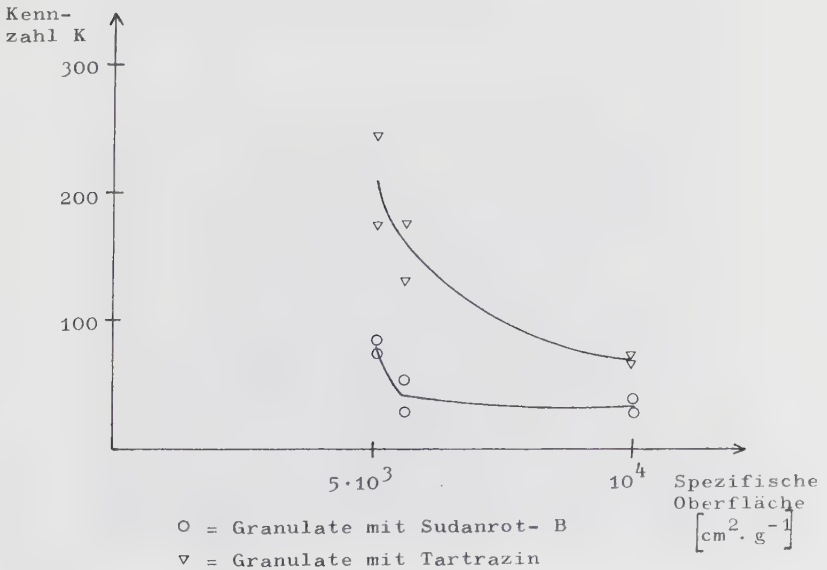


Abb. 37

Massen- und Kernfluß. Der Massenfluß ist durch ein einheitliches Absinken der Schüttgutoberfläche mit der Auslaufzeit charakterisiert; Geschwindigkeitsgradienten im Gut sind mit Ausnahme des Gebiets über der Abzugsöffnung relativ klein, und die Hauptabrutschfläche befindet sich an der Wand des Behälters. Liegt Kernfluß vor, wird der zentrale Teil über der Ausflußöffnung zunächst abgezogen, und es bilden sich große Geschwindigkeitsgradienten an den Abrutschflächen im Gut aus. Unter ungünstigen Umständen kann sich ein Schacht bilden, während die seitlichen Teile überhaupt nicht ausfließen. Ob Massen- oder Kernfluß entsteht, hängt neben Schüttguteigenschaften, wie Fließfähigkeit und Größe der Wandhaftung, insbesondere von der Bunkergeometrie ab (78). Massenfluß wird durch folgende Faktoren begünstigt:

1. Großer Neigungswinkel des Auslauftrichters
2. Großer Querschnitt der Auslauföffnung
3. Asymmetrische Anordnung der Auslauföffnung

In Abb. 38 ist das Entmischmuster ("Tannenbaumeffekt") beim Beschicken eines Trichters von einem zentralen Punkt im zweidimensionalen Schnitt mit Hilfe eines Plexiglasmodells dargestellt (79).

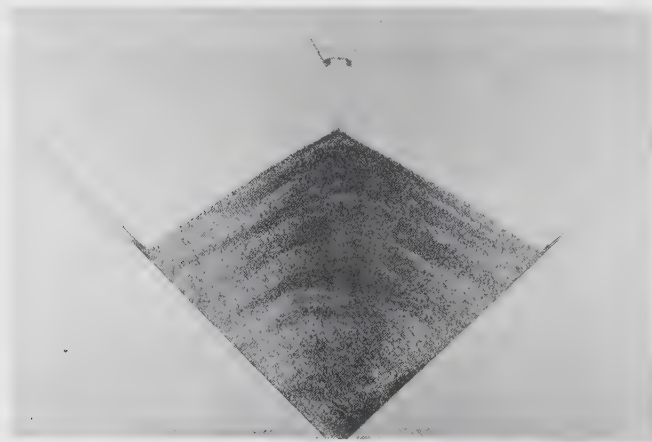


Abb. 38

Die dunklen Teilchen haben eine Korngröße bis 355 μm , während die helleren Teilchen 355 - 1000 μm groß sind. Die Fraktionen wurden aus identisch hergestellten Granulaten mit unterschiedlicher Färbung gewonnen. In der Korngrößenverteilung des Granulats waren 50 % Durchgang einer Korngröße von etwa 355 μm zugeordnet. Die mit dieser Siebgröße getrennten Fein- und Grobanteile mit verschiedener Farbe wurden im Gewichtsverhältnis 1 : 1 gemischt, so daß sich die Korngrößenverteilung des Granulats wieder einstellte. Für die Mischung der Korngrößen wurde ein Turbula[®]-Mischer (80) eingesetzt.

Der Trichter hat einen Wandneigungswinkel von 45° und eine schlitzförmige Auslauföffnung von 1 cm Breite und 2 cm Länge. Unter diesen Bedingungen kommt es auch bei einem gut fließenden Granulat zumindest primär zum Kernfluß. Die Abb. 39 und 40 zeigen zwei Auslaufstadien.

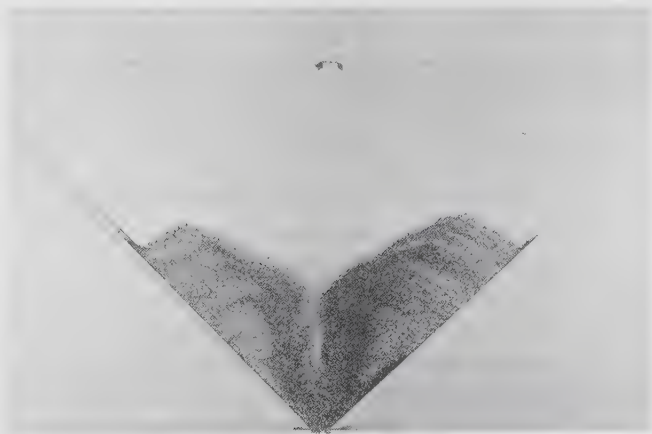


Abb. 39

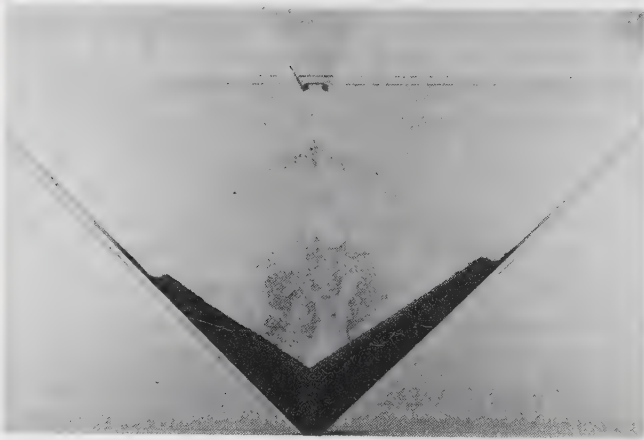


Abb. 40

Zunächst werden die zentralen Feinanteile ausgetragen, wobei sich in der Mitte ein Böschungswinkel des Schüttguts ausbildet. Auf dieser Abrutschfläche kommt es zu einer neuen Entmischung der groben und feinen Partikeln. Große Teilchen erreichen leichter das Zentrum, von wo sie zum Auslaß fließen, während die Feinanteile durch die bewegten Schichten in wandständige Bereiche perkolieren können. Mit zunehmender Ausflußdauer werden deshalb mehr Grobanteile im abgezogenen Gut gefunden. Ganz zum Schluß können noch einmal vermehrt Feinanteile ausfließen, die sich in der Nähe der Wandung konzentriert haben. Mit den Korngrößenverteilungen von pharmazeutischen Granulaten und in den Dimensionen des Fülltrichters einer Tablettenmaschine wird diese letzte Feingutanreicherung allerdings meistens nicht beobachtet. Hat der zentrale Böschungswinkel im Modelltrichter die Trichterwandung erreicht, liegen Kern- und Massenfluß nebeneinander vor, da die wandständigen Bezirke auch

abzurutschen beginnen. Durch den Massenfluß wird eine Rückvermischung am Auslauf begünstigt.

Das Diagramm der Abb. 41 zeigt schematisch das Auslaufprofil des Trichters.

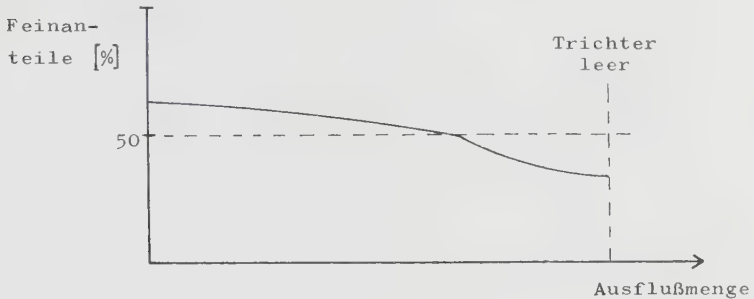


Abb. 41 Auslaufprofil des Trichters (schematisch)

Der Abbau eines Schüttkegels in einem Kernflußtrichter kann als ein praxisnaher Entmischvorgang gelten, der als Modell für die Entmischung von Granulatkornklassen geeignet erscheint. Die Entmisch Tendenz eines Waschpulvers wurde mit einer ähnlichen Versuchsanordnung untersucht (81).

6.2. Entmischen auf der Tablettenmaschine

Das gewählte Entmischmodell kann direkt auf die Verhältnisse an einer Tablettenmaschine übertragen werden. Dazu wurde ein kegelförmiger Fülltrichter aus Stahl mit einem Wandneigungswinkel von 45° und einer zentralen Ausflußöffnung von 2,5 cm Durchmesser auf einer Rundläufer-Tablettenmaschine (82) montiert.

Mit Hilfe eines zweiten Trichters wurde der Fülltrichter zentral beschickt, so daß sich ein Schüttkegel ausbilden konnte. Nach dem Öffnen einer Sperre an der Auslauföffnung konnte das Tablettiergut durch einen Glasstutzen dem Matrizentisch zugeführt werden. Aus der

Abb. 42 geht der Aufbau der Entmischvorrichtung hervor.

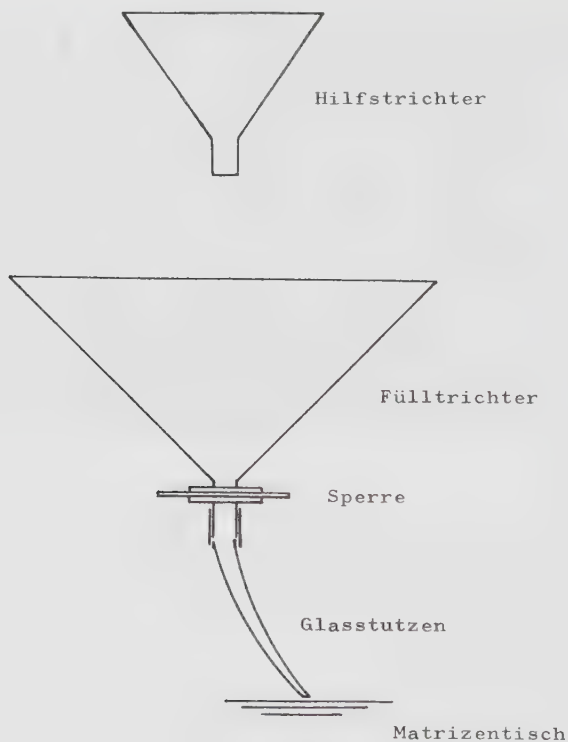


Abb. 42 Entmischvorrichtung

6.3. Herstellung der Granulate

Es wurden zwei Granulate folgender Zusammensetzung hergestellt:

Laktose	4230 g
Maisstärke	500 g
PVP	250 g
Tartrazin- Pigment	20 g
	5000 g

Das Granulat 1 wurde mit der Laktose des Handels (Korngrößenverteilung s. Abschn. 5.3.1.) hergestellt, während für das Granulat 2 eine unter gleichen Bedingungen wie die Feinfraktion 1 der Versuche in Abschn. 5.4. gewonnene Laktose verwendet wurde. Die Granulierflüssigkeit war wiederum Wasser; beide Granulate wurden durch ein 1 mm~~2~~ - Sieb gebrochen.

Für das Tablettieren wurde den getrockneten Granulaten 1 % Magnesiumstearat als äußere Phase zugemischt, und von dieser Mischung wurden 4 kg für die Entmischversuche auf der Tablettenmaschine verwendet.

6.4. Siebanalyse

Die Linearisierung der Korngrößenverteilungen der Granulate ohne äußere Phase ergab folgende Werte:

RRS-B- Funktion:	$d' [\mu\text{m}]$	n	r	Quadratsumme $[\%]^2$
Granulat 1	407	1,82	0,989	149
Granulat 2	461	1,64	0,995	75

Logarithmische Normalverteilung :	$\bar{x} [\mu\text{m}]$	σ_G	r	Quadratsumme $[\%]^2$
Granulat 1	300	0,719	0,995	99
Granulat 2	333	0,786	0,972	251

Die Korngrößenverteilungen erscheinen vergleichbar, so daß ein unterschiedliches Entmischverhalten der beiden Granulate nicht erwartet werden mußte.

6.5. Farbstoffverteilung

Die Farbstoffverteilungen zwischen den Kornklassen der Granulate zeigen die Abb. 43 und 44.

Somit konnten zwei Granulate mit unterschiedlicher Homogenität der Farbstoffverteilung in ihrer Auswirkung auf die Gehaltseinheitlichkeit von daraus hergestellten Tabletten untersucht werden.

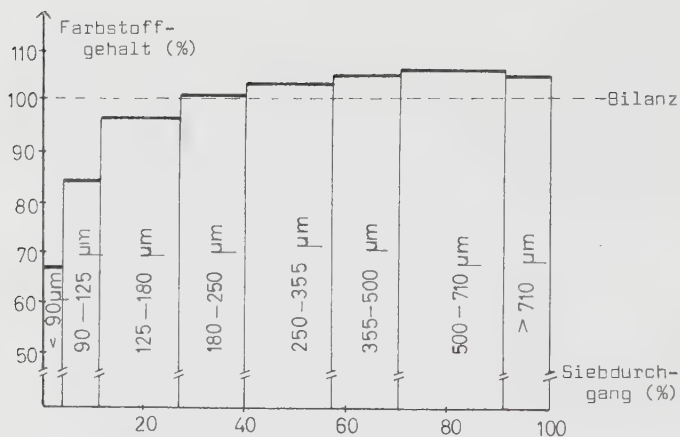


Abb. 43 Granulat 1

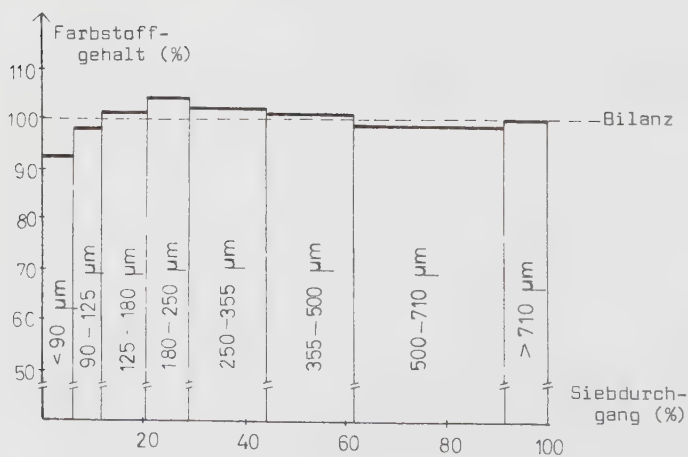


Abb. 44 Granulat 2

6.6. Tablettieren

Auf der Tablettenmaschine mit sechs Stationen wurde in Vorversuchen mit den Granulaten ein Tablettengewicht von ca. 140 mg eingestellt; dieses Matrizenvolumen wurde während der Tablettierung der gesamten Charge beibehalten. Das Tablettieren der beiden Granulate wurde bis zum vollständigen Auslauf des Fülltrichters und des Glasstutzens fortgesetzt.

Aus beiden Granulaten konnten in jeder Phase des Tablettiergangs Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von mehr als 4 kp hergestellt werden. Während des Komprimierens wurden in bestimmten Abständen Proben von jeweils sechs aufeinander folgenden Tabletten gezogen (somit von jeder Station eine Tablette), und zwar in der Mitte des Tablettiergangs nach jeweils 1000 Tabletten und zu Beginn und zum Schluß häufiger (vgl. Abb. 45 bis 48).

6.6.1. Gewichtseinheitlichkeit

Die Abb. 45 und 46 zeigen den Verlauf der mittleren Tablettengewichte von jeweils sechs Tabletten mit der Anzahl der gepreßten Tabletten für die Granulate 1 und 2.

Beiden Verläufen der Tablettengewichte ist gemeinsam, daß nach einer sehr kurzen Einlaufphase das Sollgewicht erreicht und bis zur etwa 15000. Tablette aufrecht erhalten wird. Danach nehmen die Gewichte bis zum Schluß beschleunigt bis auf 120 bzw. 125 mg ab. In dieser Abnahme prägt sich die geringere Schüttdichte der groben Granulatanteile aus, die zum Ende vermehrt aus dem Fülltrichter ausgetragen werden. Eine Abnahme der durchschnittlichen Tablettengewichte bei nahezu geleertem Fülltrichter ist auch bei Trichtern mit einer weniger die Entmischung begünstigenden Geometrie beobachtet worden (24, 83).

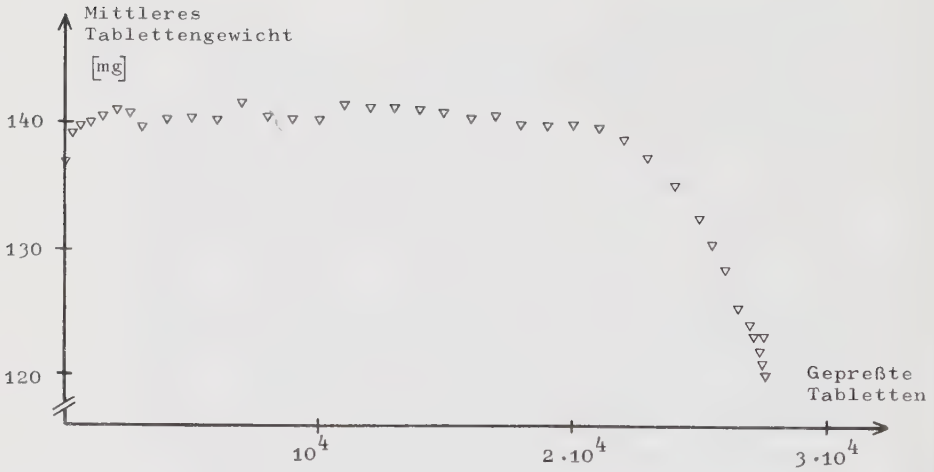


Abb. 45 Granulat 1, Tablettengewichte

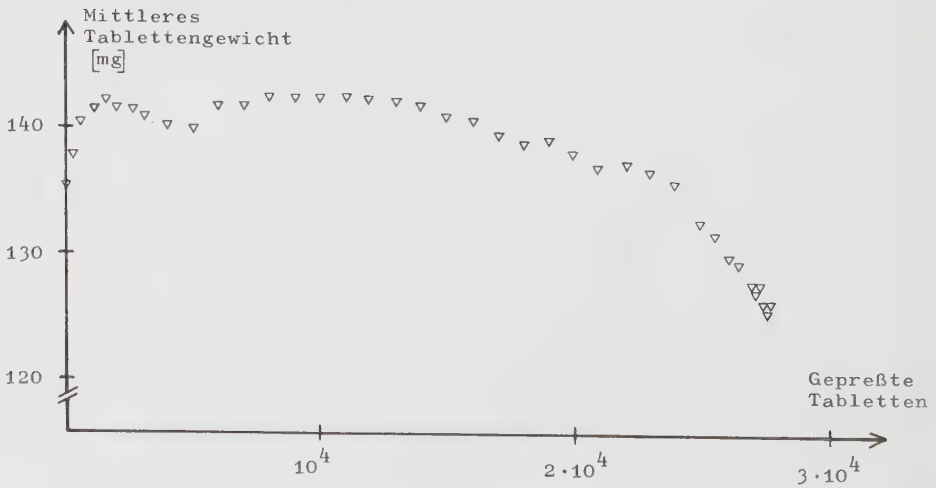


Abb. 46 Granulat 2, Tablettengewichte

Die mittlere relative Standardabweichung der Tablet-
tengewichte innerhalb der Gruppen von sechs Tabletten
betrug für das Granulat 1 0,75 % und für das Granulat 2
0,66 % (195 Freiheitsgrade). Die Standardabweichungen
nahmen zum Schluß des Tablettiergangs in beiden Fällen
etwas zu. Dieser Befund stimmt mit Ergebnissen von
RAFF u. a. (83) überein. Die Packungsdichte großer
Partikeln ist wahrscheinlich durch Wandeffekte weniger
reproduzierbar.

6.6.2. Gehaltseinheitlichkeit

Der Gehalt der einzelnen Tablette wird durch das Ge-
wicht und die Konzentration des Farbstoffs bestimmt.
Durch Bezug der Einzelgehalte auf das Sollgewicht der
Tabletten (140 mg) kann die Farbstoffkonzentration be-
stimmt werden. Der Verlauf der mittleren Farbstoffkon-
zentration in den Gruppen von sechs Tabletten mit der
Anzahl der gepreßten Tabletten ist für die Granulate
1 und 2 in den Abb. 47 und 48 dargestellt.

Entgegen den Erwartungen prägt sich bei einem derar-
tigen Laboransatz auch mit dem Granulat 1 die Entmi-
schung der Korngrößen nicht in einer Veränderung der
Farbstoffkonzentration im Laufe des Tablettiergangs aus.
In beiden Diagrammen ist ein deutlicher Trend nicht
erkennbar. Die Inhomogenität der Farbstoffverteilung
zwischen den Kornklassen im Granulat 1 reicht also
nicht aus, um sich bei dem gewählten Entmischmodell
auf die mittlere Konzentration in den Einzeldosen im
Laufe eines Tablettiergangs auszuwirken.

Eine Erklärung dieses Befundes kann mit der Farbstoff-
verteilung zwischen den Kornklassen im Verhältnis zum
Entmischvorgang im Trichter gegeben werden. Die größten
Unterschiede der Farbstoffkonzentration im Granulat 1
finden sich zwischen den Kornfraktionen $< 180 \mu\text{m}$ und
den Grobfraktionen. Die Fließfähigkeit der Feinanteile

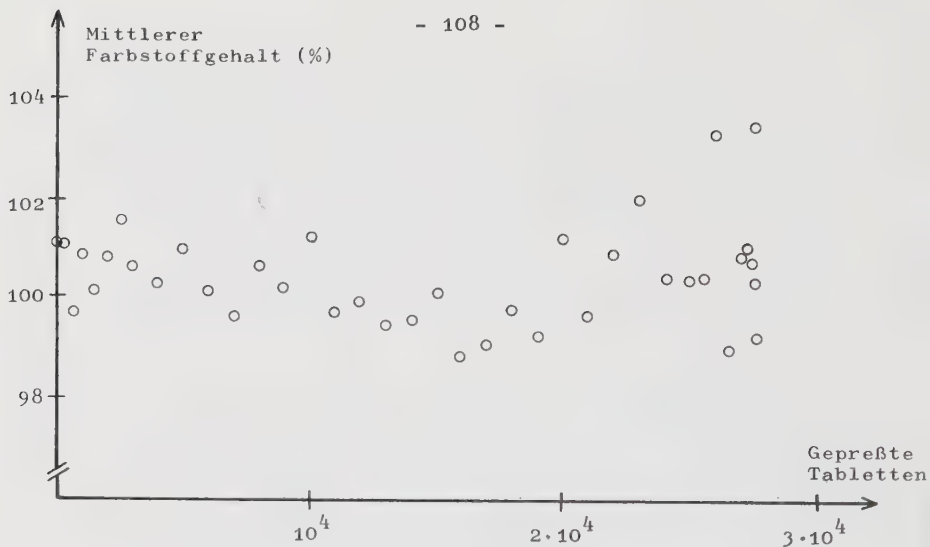


Abb. 47 Granulat 1, Farbstoffgehalte

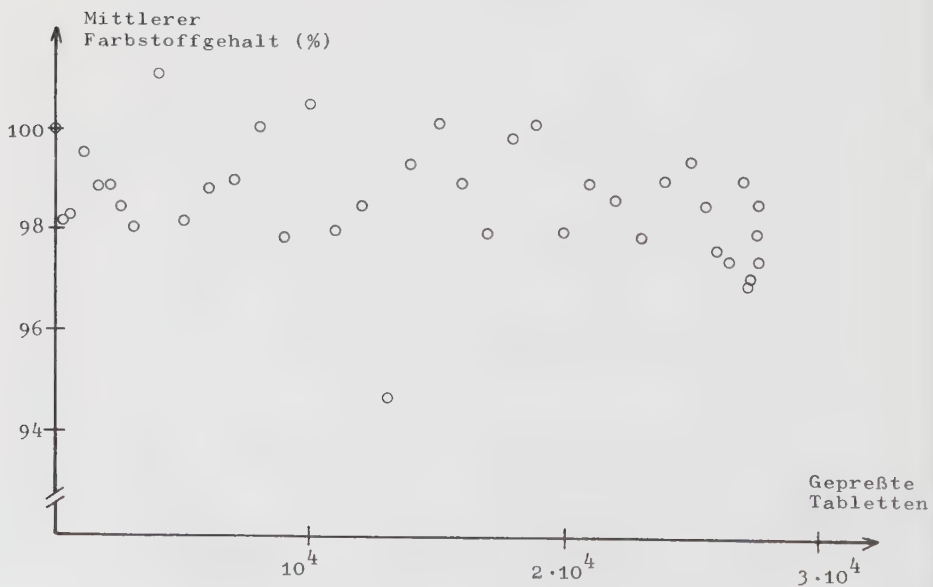


Abb. 48 Granulat 2, Farbstoffgehalte

ist wegen der mit abnehmender Korngröße zunehmenden Kohäsivität vermindert, wodurch die Entmischneigung abnimmt. Bei dem gewählten Entmischmodell werden diese Korngrößen deshalb nicht weitgehend entmischt. Dagegen ist eine Entmischung von mittelgroßen und großen Granula leichter möglich; dies wirkt sich bei den Tablettingewichten aus. Die Farbstoffkonzentrationen dieser Kornklassen sind aber auch im Granulat 1 mit 104 bis 106 % nahezu gleich. Daß dennoch auch am Ende des Tablettiergangs dieses Granulats Konzentrationen von ca. 100 % gefunden werden, weist auf einen Anteil feiner Kornfraktionen an diesen Tabletten hin. Die ständig auf dem Matrizenstisch sich befindende Granulatmenge von ca. 15 g könnte außerdem als Puffer für die Entmischungen im Fülltrichter gewirkt haben. Bei einer anderen Verteilung des Aktivstoffs zwischen den Kornklassen als in dem hier verwendeten Granulat (z.B. wie in Abb. 5, Seite 12) ist dagegen bei dem gleichen Entmischvorgang mit einer Auswirkung auf die Konzentration in den Tabletten im Laufe des Komprimiergangs zu rechnen. Die Bedeutung der Konzentrationsunterschiede zwischen den Kornklassen nimmt außerdem zu, wenn der Anteil der Kornklassen mit abweichendem Gehalt wächst. Ein deutlicheres Ergebnis ist wahrscheinlich auch mit größeren Versuchsansätzen zu erzielen. Bei Chargengrößen, wie sie in der industriellen Praxis vorkommen, kann durch die zahlreichen Transportvorgänge eine weitgehende Trennung von Grob- und Feinanteilen auftreten. So wurden starke Entmischungen nach längeren Laufzeiten auf Kapselfüllmaschinen beobachtet (84).

Für die relativen Standardabweichungen der Konzentration des Farbstoffs in allen geprüften Tabletten einer Tablettierung ergaben sich folgende Werte:

Granulat 1 : 2,87 % (233 Freiheitsgrade)

Granulat 2 : 2,50 % (233 Freiheitsgrade)

Diese Standardabweichungen ergeben sich aus der Homogenität der abgeteilten Granulatmischung und den Fehlern des Analysenverfahrens und des Wägevorgangs.

Bei der Bestimmung der Farbstoffverteilung zwischen den Kornklassen waren mit Dreifachbestimmungen in jeder Kornklasse folgende mittlere relative Standardabweichungen gefunden worden (bezogen auf einen Gehalt von 100 %):

Granulat 1 : 1,11 % (16 Freiheitsgrade)

Granulat 2 : 1,55 % (16 Freiheitsgrade)

Die Probengröße entsprach dem Sollgewicht der Tabletten. Eine geringere Mischhomogenität mit feinen Füllstoffen ist auch von ORR und SHOTTON (13) beschrieben worden. Mit diesen Standardabweichungen erhält man eine Schätzung der Homogenität der Pulvermischung und der Fehler des Analysenverfahrens und des Wägevorgangs.

Die Varianz der Farbstoffkonzentration in den Tabletten kann mit der Varianz der Farbstoffbestimmung in den Kornklassen mit Hilfe des Fehlerfortpflanzungsgesetzes verglichen werden. Die Differenz der Varianzen beruht auf Unterschieden zwischen der Homogenität der abgeteilten Granulatmischung und der Pulvermischung. Sie kann vor allem auf die Entmischung von Granulatkornklassen mit unterschiedlicher Farbstoffkonzentration zurückgeführt werden. Nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz gilt dann:

$$s_E^2 = s_T^2 - s_F^2$$

worin:

s_E^2 : Varianz durch Entmischvorgänge im Granulat

s_T^2 : Varianz der Farbstoffkonzentration in den Tabletten

s_F^2 : Varianz der Farbstoffkonzentration in den Kornklassen

Die unterschiedliche Anzahl Freiheitsgrade der Standardabweichungen s_T und s_F wird durch Multiplikation mit dem Faktor t der Student-Verteilung berücksichtigt (52).
Somit ergibt sich:

$$\text{Granulat 1 : } s_{E1}^2 = 6,89 \%^2$$

$$\text{Granulat 2 : } s_{E2}^2 = 3,65 \%^2$$

Nach dem F-Test ist die Varianz durch Entmischungen im Granulat 1 mit 99 % Wahrscheinlichkeit höher als im Granulat 2.

Dieses Ergebnis kann mit der ungleichmäßigeren Verteilung des Farbstoffs zwischen den Kornklassen im Granulat 1 erklärt werden. Beim Füllen der einzelnen Matrizen kommt es wahrscheinlich zu Entmischungen der Korngrößen, so daß sich die Farbstoffverteilung zwischen den Kornklassen auswirkt.

Somit kann mit einer gleichmäßigeren Wirkstoffverteilung zwischen den Kornklassen des Granulats die Gehaltseinheitlichkeit von Tabletten verbessert werden.

7. Schlußfolgerung

Nach den Ergebnissen dieser Untersuchungen können folgende Vorstellungen über die Einflußgrößen und Ursachen der Wirkstoffverteilung zwischen Granulat Kornklassen entwickelt werden:

Die feindispersen Wirkstoffe werden nicht selbständig granuliert, sondern ihre Verteilung wird von der Benetzbarkeit durch die Granulierflüssigkeit und von der Adsorption an die Füllstoffe bestimmt. Entsprechend haben folgende Parameter Einfluß auf die Konzentration in den Kornklassen:

1. Verteilung der Granulierflüssigkeit

Während Feinanteile eines Granulats vor allem an der Oberfläche der Primärpartikeln Flüssigkeit

angelagert haben, können größere Granula zusätzlich Flüssigkeit in den interpartikulären Räumen der Packung aufnehmen. Deshalb ist der Flüssigkeitsgehalt von der Granulat Korngröße abhängig. Die Flüssigkeitsverteilung wird außerdem von den Parametern unter 2. und 3. beeinflusst.

2. Verteilung der Oberfläche der Füllstoffpartikeln

Füllstoffteilchen unterschiedlicher Korngröße werden beim Granulieren ungleich auf die Granulat Kornklassen verteilt. Durch die Anreicherung der großen Primärpartikeln in den Feinfraktionen des Granulats haben diese eine gegenüber den größeren Granula verminderte spezifische Oberfläche.

3. Verteilung der Füllstoffe

Verschiedene Füllstoffe können sich durch unterschiedliche Granulierfähigkeit ungleich zwischen den Granulat Kornklassen verteilen.

Bei Wirkstoffen, die von der Granulierflüssigkeit nicht benetzt werden, wird die Verteilung zwischen den Granulat Kornklassen von der Adsorption an die Füllstoffe festgelegt. Die Menge des Adsorbats wird dann von der Oberfläche der Füllstoffteilchen und ggf. von einer spezifischen Adsorption an einen Füllstoff bestimmt. Wird der Wirkstoff dagegen von der Granulierflüssigkeit benetzt oder ist in dieser gelöst, wirkt sich auch die Flüssigkeitsverteilung zwischen den Granulat Kornklassen aus.

Es konnten Verfahren zum Erzielen einer gleichmäßigeren Verteilung entwickelt werden. Mit folgenden Maßnahmen kann bei einer gegebenen Granulatkomposition eine Verbesserung erreicht werden:

1. Verwendung einer Granulierflüssigkeit, die den Wirkstoff nicht benetzt. Dadurch wirkt sich die Flüssigkeitsverteilung zwischen den Granulat Kornklassen

nicht aus. Ebenso sollte der Wirkstoff nicht in der Granulierflüssigkeit gelöst werden.

2. Verwendung von Füllstoffen mit geringer Korngröße und möglichst enger Korngrößenverteilung. Die Korngrößen verschiedener Füllstoffe sollten keine großen Unterschiede aufweisen. Die Oberflächendifferenzen zwischen den Granulat Kornklassen werden so vermindert. Dabei können im allgemeinen mit geringeren mittleren Korngrößen der Verteilungen stärkere Verbesserungen erzielt werden als durch Einsatz von Kornfraktionen der Ausgangsverteilung, die zudem sehr eng geschnitten sein müssen.
3. Erhöhung der Granulatfestigkeit z.B. durch eine andere Granulierflüssigkeit oder größere Bindemittelmengen. Werden die Primärpartikeln in den Agglomeraten durch stärkere Haftkräfte zusammengehalten, setzen die Verbände mechanischen Kräften beim Granulieren einen größeren Widerstand entgegen. Dadurch entstehen weniger Feinanteile, in denen große Primärpartikeln überrepräsentiert sind. Somit werden die Verteilung der Korngrößen der Füllstoffteilchen und damit die Oberflächenverteilung einheitlicher.

Durch Verwendung einer feinen Laktose ($< 20 \mu\text{m}$) konnte so bei einem Granulat mit den Füllstoffen Maisstärke und Laktose der von der Granulierflüssigkeit Wasser nicht benetzte Farbstoff Sudanrot- B vollständig gleichmäßig zwischen den Granulat Kornklassen verteilt werden.

Eine Forderung für die Praxis, in Laktose- Maisstärke- Granulaten entsprechend feine Laktose zu verwenden, ist wirtschaftlich kaum zu vertreten. Durch Mahlen ist eine derartige Feinheit nur mit hohem Energieeinsatz zu erzielen, und auch eine Sichtung würde sich in diesem Korngrößenbereich kostenmäßig zu ungünstig auswirken. Dennoch sollte eine möglichst geringe Korngröße

angestrebt werden, wie sie z.B. in Form der Handels-
spezifikation des sog. 'impalpable powder' vorliegt.

C. PRAKTISCHER TEIL

I. Untersuchungen zur Verteilung von Farbstoffen zwischen Kornklassen von Granulaten

1. Einfluß des Brechens der Granulate, des Maisstärke- gehalts und der Art der Farbstoffzugabe bei hydro- philem Farbstoff

1.1. Versuchsplanung

Die Faktoren des Designs sind im theoretischen Teil aufgeführt.

Die Korngröße des verwendeten mikronisierten Tartrazin-
- Pigments wurde mit dem automatischen Teilchenzähl-
und -meßgerät Micro-Videomat[®] (85) ermittelt*.

Dazu werden Dispersionen des Untersuchungsmaterials in geeigneten Flüssigkeiten, die die Substanzen nicht lösen, mittels Ultraschall hergestellt. Das mikroskopische Bild eines Präparats der Suspension wird mit Hilfe einer Fernseheinrichtung auf einem Schirm dargestellt, und die zugehörige Elektronik zählt die Teilchen im Gesichtsfeld und diskriminiert sie nach der längsten Sehne in Zeilenrichtung. Je nach der Vergrößerung können Kornklassen festgelegt werden, denen die Meßergebnisse zugeordnet werden. Mit einem angeschlossenen Tischrechner können die Anzahlverteilungen in Volumen- bzw. Massenverteilungen umgerechnet und nach der RRS-B- Funktion ausgewertet werden. In der Praxis hat sich das Auszählen von ca. 3000 Teilchen als ein brauchbarer Kompromiß zwischen Untersuchungsaufwand und Reproduzierbarkeit der Analyse herausgestellt.

* Herrn Dr. D. SCHÖNLEBER, SANDOZ AG, Basel, danke ich für die Durchführung der Analysen herzlich.

Für das Tartrazin- Pigment ergaben sich folgende Werte nach RRS-B:

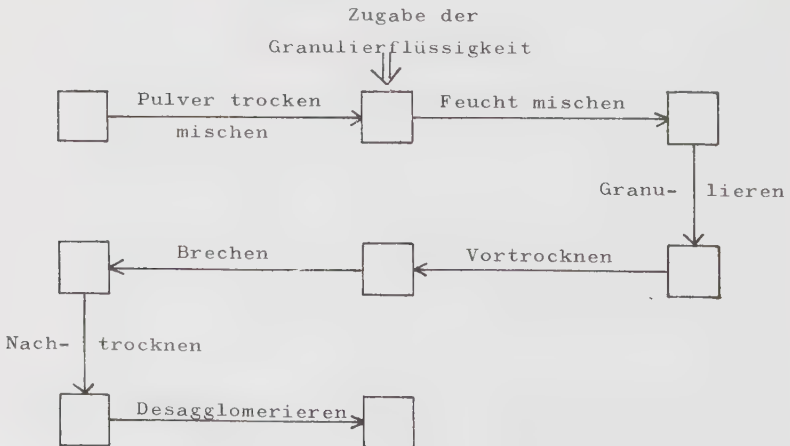
$$d' = 16,4 \mu\text{m} ; n = 3,14 ; r = 0,991 .$$

Somit war der Farbstoff genügend fein, um eine ausreichende Mischgüte der Pulvermischung zu ermöglichen.

Der Farbstoffgehalt des Pigments ergab sich zu 30,6 %. Durch Einsatz von 0,4 % Pigmentfarbstoff gegenüber 0,1 % wasserlöslichen Farbstoff konnten für die Analytik etwa gleiche Konzentrationen in den Granulaten erhalten werden. Die Anteile der Farbstoffe an den Granulatkompositionen wurden vom Anteil des jeweils überwiegenden Füllstoffs abgezogen.

1.2. Herstellung der Granulate

Für die Herstellung von pharmazeutischen Granulaten durch konventionelle Feuchtgranulation hat sich das in Abb. 49 schematisch dargestellte Verfahren bewährt (86, 87), nach dem im Prinzip alle Granulate dieser Arbeit gewonnen wurden.



Die Mischung der Granulatkomponenten wird durch Zusatz der Granulierflüssigkeit, die häufig ein Bindemittel gelöst enthält, zu relativ großen, unregelmäßig geformten Aggregaten agglomeriert. Der Zusammenhalt der Teilchen wird in dieser Phase von den Grenzflächenkräften an Flüssigkeitsbrücken und im Falle einer Bindemittellösung als Granulierflüssigkeit durch Adhäsions- und Kohäsionskräfte der Flüssigkeitsbrücken bewirkt (69). Die Festigkeit dieser Agglomerate ist noch sehr gering. Durch das Passieren eines Siebes oder Lochblechs (Verfahrensschritt: Granulieren) wird die Größe der Agglomerate anschließend auf einen einheitlichen oberen Wert begrenzt.

Ein wichtiger Parameter des Verfahrens ist die Menge der Granulierflüssigkeit. Die feuchte Masse soll sich leicht durch die Öffnungen des Siebes treiben lassen, ohne diese zu verstopfen oder lange Stränge ("Würmer") zu bilden. Die geformten Massen sollen bald nach dem Durchtritt durch ihr eigenes Gewicht abreißen. Lange Granula führen zu ungünstigen Formfaktoren und erhöhten Feinanteilen im Granulat beim anschließenden Brechen (88). Mit dieser Forderung der Granulierfähigkeit der Masse ist eine obere Grenze der Granulierflüssigkeitsmenge festgelegt. Auf der anderen Seite muß für eine ausreichende Festigkeit der Granulate eine bestimmte Flüssigkeitsmenge zugesetzt werden, so daß sich bei manchen Kompositionen ein relativ enger Bereich für die günstigsten Granulierbedingungen ergibt.

Für verschiedene Granuliertverfahren sind Versuche unternommen worden, die günstigste Flüssigkeitsmenge aus Eigenschaften der Pulvermischung oder speziellen Testen während des Granulierens abzuleiten. Für das Granulieren in einer rotierenden Trommel finden CAPES und DANCKWERTS (89), daß bei optimalen Granulierbedingungen die Flüssigkeit den Porenraum des Granuliertguts bei

dichtester Stampfpackung gerade auffüllt. Diese Untersuchungen wurden allerdings mit Sand in engen Kornfraktionen durchgeführt. Bei realen Haufwerken kann dagegen eine bedeutend höhere Packungsdichte in den Granula als in einer Stampfpackung erreicht werden (61,62). Außerdem ist ggf. eine Lösung der Pulver in der Flüssigkeit zu berücksichtigen.

Bei der Granulierung z.B. in einem Planetenmischer kann das zum Mischen der feuchten Masse nötige Drehmoment in Abhängigkeit von der Zugabe der Granulierungsflüssigkeit verfolgt werden (90, 91). Charakteristischen Abnahmen des Drehmoments können dann häufig die optimalen Flüssigkeitsmengen zugeordnet werden. In dieser Arbeit wurde bei allen Granulierungen die geeignete Menge durch empirische Vorversuche festgelegt.

Die gebildeten feuchten, sog. grünen Granulate werden vorgetrocknet und durch Brechen mit Hilfe eines kleineren Siebes auf eine z.B. für das Tablettieren geeignete maximale Korngröße gebracht. Man wählt dieses zweistufige Verfahren der Korngrößenbegrenzung, da ein Granulieren im nicht getrockneten Zustand durch ein Sieb mit einer Maschenweite entsprechend der endgültigen maximalen Korngröße wegen der geringen Festigkeit der feuchten Agglomerate zu hohen Feinanteilen führen würde. Durch das Vortrocknen hat das Bindemittel an den Kontaktpunkten der Pulverpartikeln teilweise bereits Feststoffbrücken gebildet, und ggf. sind auch gelöste Bestandteile des Granulierguts wieder auskristallisiert. Dadurch ist die Festigkeit erhöht, so daß weniger Feinanteile beim Brechen entstehen. Granulate werden meistens nicht im völlig getrockneten Zustand gebrochen, da sie dann keine plastischen Eigenschaften mehr haben und unter Spröbruch mehr Feinanteile liefern und zum Stauben Anlaß geben.

Anschließend werden die Granulate auf eine bei gegebener Luftfeuchtigkeit stabile Endfeuchte (Gleichgewichtsfeuchte) nachgetrocknet.

Die Granulate dieses Designs wurden entsprechend diesem Schema auf folgendem Wege gewonnen:

1. Trocken Mischen:

Die Farbstoffe wurden auf 1 mg und die Füllstoffe auf 1 g genau eingewogen. Bei einer Ansatzgröße von 5 kg wurden die Pulver in einem Planetenmischer (92) mit Gittermischwerkzeug 10 Minuten bei mittlerer Geschwindigkeit gemischt. 3 % PVP (bezogen auf die Gesamtmenge der festen Bestandteile) wurden dabei trocken zugemischt.

Um Totzonen im Mischbehälter zu vermeiden, ist auf die Einstellung des Mischorgans hinsichtlich Randführung und Bodennähe besonders zu achten. Planetenmischer gehören wegen der geringen Intensität und relativ kleiner Scherwirkungen nicht zu den effektivsten Mischsystemen für Pulver. Dennoch sind sie im pharmazeutischen Bereich weit verbreitet, da sie leicht zu reinigen sind und in ihnen auch das Mischen der feuchten Massen durchgeführt werden kann, zu dem große Drehmomente nötig sind.

2. Feucht Mischen:

Folgende Mengen Wasser als Granulierflüssigkeit (bezogen auf die Gesamtmenge der festen Bestandteile) hatten sich in Vorversuchen als geeignet erwiesen (Gewichtsteile):

- bei 10 % Maisstärke: 15 %
- bei 65 % Maisstärke: 36 %.

Im Wasser wurden jeweils 2 % PVP gelöst, so daß insgesamt 5 % PVP als Bindemittel wirksam waren. Der trocken zugemischte Teil des PVP wird beim Mischen mit der Granulierflüssigkeit gelöst und trägt so zur

Granulatfestigkeit bei.

Die Granulierflüssigkeit wurde bei laufendem Mischorgan und gleicher Geschwindigkeit des Mixers wie beim trockenen Mischen kontinuierlich mit Hilfe eines Scheidetrichters zugegeben. Vom Beginn der Flüssigkeitszugabe an wurde insgesamt 10 Minuten feucht gemischt.

3. Granulieren:

Zum Granulieren wurde ein oszillierender Granulator (93) verwendet; das Prinzip des Geräts zeigt die Abb. 50.

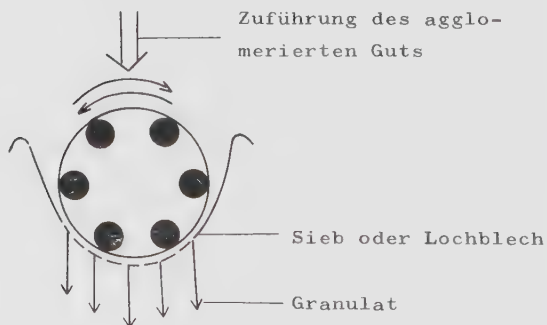


Abb. 50 Oszillierender Granulator

Mit einem Lochblecheinsatz mit runden Löchern von 2,5 mm Durchmesser wurde bei Geschwindigkeitsstellung 4 ein Preßgranulat gewonnen. Alle Massen waren problemlos zu granulieren.

4. Vortrocknen:

In einem Wirbelschichttrockner (94) wurden die Granulate bei einer Temperatur der Trockenluft von 45°C vorgetrocknet. Vor dem Einfüllen des Granulats wurde auf die Trockentemperatur vorgeheizt. Bei dieser relativ geringen Temperatur konnte der Verlauf der Trocknung besser kontrolliert werden.

Der Luftdurchsatz des Geräts kann durch Luftklappen reguliert werden. Die Zuluftklappe wurde vollständig geöffnet, während die Abluftklappe zu Beginn des Trocknens auf die Markierung 3 gestellt wurde. Da sich das Gewicht der Wirbelschicht im Laufe des Trocknens vermindert, wurde die Abluftklappe dann weiter geschlossen, um den Austrag von Partikeln aus der Wirbelschicht in die Filtersäcke zu vermindern. Alle 60 Sekunden wurde die Rüttelautomatik an den Filtersäcken für ca. 5 Sekunden betätigt, um ausgetragene Feinanteile in die Wirbelschicht zurückzuführen und den Druckabfall an den Filtern zu verringern. Beim Einfüllen der feuchten Massen ist darauf zu achten, daß keine lokalen Verdichtungen auftreten, die die rasche Bildung einer Wirbelschicht über den gesamten Querschnitt behindern.

Während des Trocknens wurden von Zeit zu Zeit Proben gezogen, deren Restfeuchte mit einer Infrarot-Feuchtigkeitswaage (95) bestimmt wurde. Dazu wurden genau 10 g Granulat auf einer Waagschale eingewogen, die sich unter einer Infrarotlampe befindet. Die Lampe wurde auf die minimal mögliche Distanz zum Trockengut gebracht, und nach 2 Minuten Trocknungszeit bei geringem Maisstärkegehalt und 4 Minuten bei hohem Maisstärkegehalt wurde der Gewichtsverlust ermittelt.

Granulate mit 10 % Maisstärke wurden auf eine Restfeuchte von ca. 3,5 % (bezogen auf das feuchte Granulat) und solche mit 65 % Maisstärke auf ca. 14 % vorgetrocknet.

Für die einzelnen Granulate ergaben sich die Werte der Tab. 42.

Granulat Nr.	Restfeuchte [%]	Granulat Nr.	Restfeuchte [%]
1	3,4	9	14,0
2	14,1	10	14,3
3	3,2	11	3,0
4	3,6	12	14,2
5	14,1	13	3,1
6	3,5	14	12,9
7	13,8	15	3,7
8	3,5	16	14,0

Tab. 42 Restfeuchten nach dem Vortrocknen

Die Trocknungszeiten betrugen 6 Min. bis 8 Min. für Granulate mit 10 % Maisstärke und 13 Min. bis 16 Min. 30 Sek. für Granulate mit 65 % Maisstärke.

5. Brechen bzw. Desagglomerieren:

Entsprechend dem Niveau des Faktors A im jeweiligen Versuch wurde das Granulat gebrochen oder desagglomeriert. Dadurch sollte der Einfluß dieser zweiten Korngrößenbegrenzung auf die Farbstoffverteilung untersucht werden. Gebrochen wurden die Granulate durch ein 1,0 mm ~~mm~~ - Sieb (Drahtdurchmesser: 0,43 mm) im oszillierenden Granulator (93) bei Geschwindigkeitsstellung 2, während durch ein Handsieb mit einer Maschenweite von 2,15 mm desagglomeriert wurde (ggf. mit Hilfe eines Siebholzes).

6. Nachtrocknen:

In einem Frischlufttrockenschrank wurden die Granulate auf Horden bei Raumtemperatur (ca. 22°C) bis auf die bei der jeweiligen Luftfeuchtigkeit stabile Restfeuchte getrocknet. Obwohl sich durch die geringe Temperatur lange Trocknungszeiten ergaben, konnte so eine Über-trocknung sicher vermieden werden. Granulate mit hohem Maisstärkegehalt benötigten eine längere Trocknung als

solche mit 10 % Maisstärke. Die Restfeuchten wurden mit dem 'Brabender- Schnellwasserbestimmer' (96) durch einstündiges Trocknen bei 90°C ermittelt. Für Granulate mit 10 % Maisstärke wurde eine Gleichgewichtsfeuchte von 1,6 - 1,8 % gefunden, während Granulate mit 65 % Maisstärke eine stabile Endfeuchte von 6,8 - 7,1 % aufwiesen.

Die verwendete Maisstärke hatte einen Trocknungsverlust von 10,2 %, so daß die Restfeuchtigkeit der Granulate bei der Farbstoffbestimmung nicht berücksichtigt werden mußte.

7. Lagerung:

Nach erneutem Desagglomerieren durch ein Handsieb mit 2,15 mm Maschenweite wurden die Granulate bis zur Weiterverarbeitung in Polyäthylenbeuteln im Klimaraum bei 22°C und 55 % relativer Feuchte gelagert.

1.3. Siebanalyse

Zur Bestimmung der Korngrößenverteilung polydisperser Haufwerke muß eine repräsentative Probe der Grundgesamtheit vorliegen. Wegen der leichten Entmischbarkeit der Korngrößen eines Granulats muß die Probenahme sehr sorgfältig geschehen, um systematische Fehler zu vermeiden. Je nach Größe der Grundgesamtheit haben sich vor allem folgende Verfahren bewährt (97):

1. Kegeln und Vierteln

Bei kleinen Grundgesamtheiten kann eine Probe durch fortgesetztes Halbieren nach folgendem Schema gewonnen werden:

Das Haufwerk wird unter Mischen zu einem Kegel aufgeschüttet. Der möglichst symmetrische Kegel wird in vier gleiche Sektoren geteilt, und durch Vereinigen von je zwei einander gegenüber liegenden Sektoren wird eine Halbierung erreicht.

2. Riffelprobenteiler

Prinzipiskizze des Riffelprobenteilers (Aufsicht):

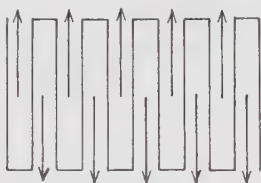


Abb. 51

Das zu teilende Gut wird über der ganzen Breite der Einfüllöffnung aufgegeben. In den einzelnen Kammern werden die Teile der Aufgabe entweder nach vorne oder nach hinten ausgetragen, so daß durch Vereinigen der Fraktionen auf beiden Seiten zwei repräsentative Teilproben erhalten werden. Im allgemeinen ist der Riffelprobenteiler der ersten Methode in der Reproduzierbarkeit überlegen (97).

3. Drehtellerprobenteiler

Mit diesem Gerät kann die Probengröße in einem Arbeitsgang auf z.B. ein Achtel reduziert werden. Mit einer elektromagnetischen Förderrinne wird das Ausgangsgut einem rotierenden Tisch mit den gleichförmigen Öffnungen der Sammelgefäße für die Teilproben zugeführt.

Für die Probenteilung der jeweils 5 kg Granulat wurde zunächst eine Achtelung mit einem Riffelprobenteiler vorgenommen. Mit einem Drehtellerprobenteiler (98) konnte diese Teilmenge dann erneut in acht Teile geteilt werden. Mit einer Probengröße von 70 - 80 g stand damit eine für die Siebanalyse ausreichend geringe Menge zur Verfügung.

Die Auswahl eines geeigneten Siebverfahrens für Granulate bereitet einige Schwierigkeiten. Wegen der

begrenzten Festigkeit der Agglomerate ist bei mechanischer Belastung mit Abriebbildung und teilweiser Zerstörung zu rechnen (99).

Die Güte der Korngrößentrennung mit einem Sieb wird von folgenden Faktoren beeinflusst:

- Partikelgrößenverteilung des Aufgabeguts (Grenzkornanteil)
- Partikelform
- Aufgabemenge
- Maschenweite des Siebes
- Siebintensität
- Siebzeit

In Vorversuchen wurden zwei Siebverfahren hinsichtlich ihrer Eignung für die Klassierung von Granulaten untersucht. Das Probegranulat war durch konventionelle Feuchtgranulation gewonnen worden und hatte folgende Zusammensetzung:

81,9 %	Laktose
15,0 %	Maisstärke
3,0 %	PVP
0,1 %	Tartrazin, in Wasser als Granulierflüssigkeit gelöst

Das Granulat war durch ein 1mm ~~≠~~ - Sieb gebrochen worden.

1. Vibrationssiebung

Auf einer Vibrationssiebmaschine (100) wurde das Granulat mit Hilfe eines Siebsatzes mit von oben nach unten abnehmender Maschenweite und einem Bodenteller klassiert. Folgende Siebmaschenweiten wurden verwendet: 90 µm, 125 µm, 180 µm, 250 µm, 355 µm, 500 µm und 710 µm. Die Abstufung der Maschenweiten entspricht der ISO- Norm R 565. Die Drahtsiebgewebe entsprachen den Anforderungen der DIN- Norm 4188 (Siebdurchmesser: 200 mm).

Die Vibration des auf der Maschine eingespannten Siebsatzes wird durch einen Unwuchtantrieb bewirkt; die Intensität kann stufenlos reguliert werden. Mit Proben-
größen von ca. 100 g wurde bei einer Vibrationsstärke von 80 fünf Minuten gesiebt. Die Rückstände auf den einzelnen Sieben wurden auf ein Pergamentpapier entleert, und die Maschen wurden durch Klopfen am Sieb-
rahmen und vorsichtiges Abbürsten mit einem parallel zum Siebgewebe gehaltenen weichen Pinsel von Grenzkorn befreit. Die Fraktionen wurden auf 0,01 g genau gewogen. Die Siebanalyse wurde zweimal unter gleichen Bedingungen wiederholt, und die Mittelwerte der Siebrückstände wurden für die Auswertung herangezogen. Mit maximalen Unterschieden von 2 % zwischen gleichen Fraktionen der Dreifachbestimmung konnte die Reproduzierbarkeit befriedigen. Die Fraktionen wurden jeweils vereinigt und der Farbstoffgehalt mit dem in Abschn. 1.4. dargestellten Verfahren bestimmt.

Die Korngrößen- und Farbstoffverteilung ist der Abb. 52 zu entnehmen.

2. Luftstrahlsiebung

Eine weitaus größere Siebintensität als beim Vibrations-siebverfahren kann durch die Luftstrahlsiebung erreicht werden. Eine Prinzipskizze des Geräts (101) zeigt die Abb. 54.

Durch einen Staubsauger wird im Siebraum ein Unterdruck erzeugt. Die rotierende Schlitzdüse unterhalb des Siebgewebes ist mit der Außenluft verbunden, so daß hier Luft angesaugt und das Material auf dem Sieb durch den Luftstrahl aufgewirbelt wird. Dadurch werden die Maschen kontinuierlich von Grenzkorn gereinigt. Die eintretende Luft wird nach unten durch das Sieb aus dem Siebraum abgezogen, wobei das Unterkorn mitgetragen wird. Durch einen nachgeschalteten Papierfilter kann auch das Durchgangsgut gewonnen werden.

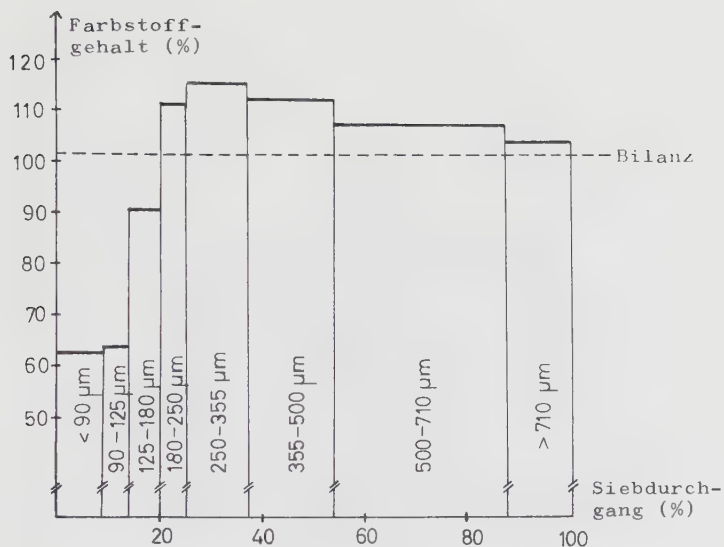


Abb. 52 Vibrationssiebung

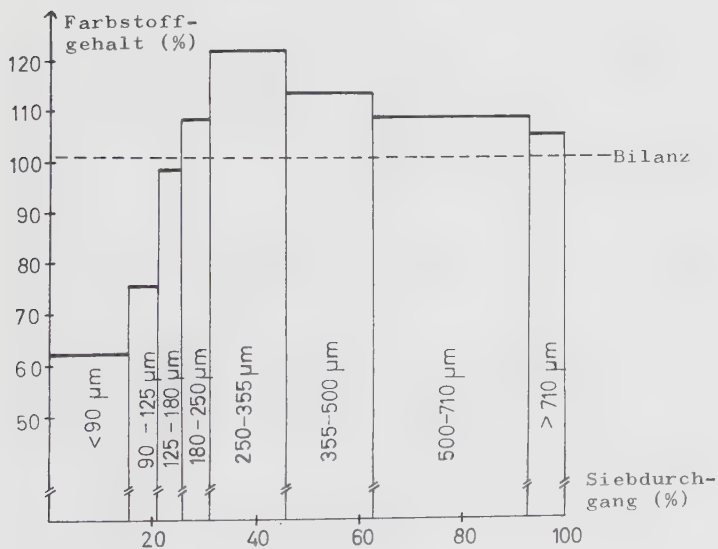


Abb. 53 Luftstrahlsiebung

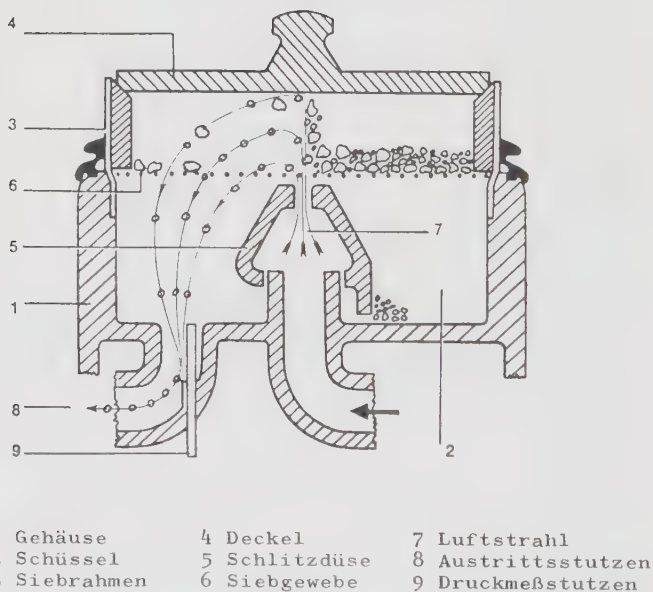


Abb. 54 Luftstrahlsieb

Das Gerät kann nur ein Sieb zur Zeit aufnehmen, so daß jeweils nur zwei Fraktionen gewonnen werden können. Für die Bestimmung einer Korngrößenverteilung müssen deshalb mehrere Analysen durchgeführt werden.

Bei einer Probengröße von ca. 15 g wurde dreimal die Korngrößenverteilung des Granulats durch 5 Minuten Sieben auf jedem Sieb bei einem Unterdruck von 250 mm Wassersäule bestimmt. Die Maschenweiten der Siebe waren gleich denen bei der Vibrationssiebung. Die Mittelwerte wurden wiederum für die Auswertung herangezogen.

Die Reproduzierbarkeit war etwa gleich gut wie beim Vibrationssiebverfahren.

Um die mechanische Belastung der Granulate so niedrig wie möglich zu halten, wurden für die Bestimmung der Farbstoffverteilung keine engen Kornklassen (durch Verwendung von in der Maschenweite benachbarten Sieben nacheinander) isoliert, sondern jede Probe wurde nur einmal gesiebt. Analog dem Berechnungsverfahren in Abschn. II.1.6.1. des theoretischen Teils wurde der Gehalt der Fraktionen $\geq 250 \mu\text{m}$ aus einem Vergleich der Farbstoffgehalte der Rückstände auf Sieben $\geq 250 \mu\text{m}$ berechnet, während der Gehalt der Feinfraktionen aus einem Vergleich der Gehalte der Durchgänge von Sieben $\leq 250 \mu\text{m}$ ermittelt wurde. Die Korngrößenverteilung und die Farbstoffgehalte der Fraktionen können der Abb. 53 entnommen werden.

Ein Vergleich der Abb. 53 und 52 zeigt, daß die Korngrößenverteilung vom Bestimmungsverfahren abhängig ist. Mit dem Luftstrahlsiebverfahren wird eine bedeutend kleinere Fraktion $> 710 \mu\text{m}$ gefunden, während insbesondere die Fraktion $< 90 \mu\text{m}$ vermehrt ist. Da bei großen Maschenweiten die Vibrationssiebung schon nach kurzer Siebzeit eine gute Trennung von Grob- und Feingut erreicht, kann dieser Befund nur auf eine Zerstörung und Abriebbildung bei der Luftstrahlsiebung zurückgeführt werden. Die Farbstoffgehalte der Kornklassen beider Trennverfahren sind vergleichbar. Lediglich die durch Luftstrahlsiebung gewonnenen Fraktionen $90 - 125 \mu\text{m}$ und $125 - 180 \mu\text{m}$ weisen einen höheren Gehalt auf. Bei Sieben mit kleinen Maschenweiten ist die Trennung durch Vibrationssiebung wahrscheinlich nicht vollständig; dadurch ist der Farbstoffgehalt der Fraktionen $90 - 125 \mu\text{m}$ und $125 - 180 \mu\text{m}$ vermindert.

Da das Siebverfahren die Korngrößenverteilung der Granulate möglichst wenig beeinflussen sollte, wurden die Siebanalysen aller Granulate dieser Arbeit mit der Vibrationssiebung nach dem oben beschriebenen Verfahren ausgeführt. Außerdem ist dabei vorteilhaft, daß gleich die einzelnen Kornklassen gewonnen werden. Bei kleinen Siebmaschenweiten ist mit der relativ kurzen Siebzeit keine vollständige Trennung zu erwarten. Mit zunehmender Siebzeit nimmt allerdings auch der Abrieb insbesondere der groben Granula zu, so daß mit den gewählten Bedingungen eine brauchbare Konventionismethode für Vergleichszwecke vorlag.

Mit jedem Granulat des Designs wurden zwei Siebanalysen durchgeführt, und die Mittelwerte der Siebrückstände wurden für die Auswertung herangezogen. Bei gebrochenen Granulaten entsprach die Abstufung der Maschenweiten der beim Probegranulat verwendeten. Dagegen wurde für desagglomerierte Granulate zusätzlich ein 1,0 mm # - Sieb eingesetzt. Siebprobleme durch elektrostatische Aufladung waren bei dem durch die Gleichgewichtsfeuchte gegebenen Feuchtigkeitsgehalt der Granulate nicht zu beobachten.

Gleiche Kornklassen beider Siebanalysen eines Granulats wurden vereinigt und für die Bestimmung des Farbstoffgehalts im Klimaraum gelagert.

1.4. Farbstoffverteilung

Mit dem Farbstoff Tartrazin (sowohl in wasserlöslicher Form als auch als Pigment) konnte in Vorversuchen ein Wirkstoffmodell gefunden werden, dessen Analytik keine Probleme aufwarf. Dagegen zeigten sich Kristallviolett und Indigocarmin als nicht geeignet, da sie in den verwendeten Lösungsmitteln in Gegenwart der Füllstoffe der Granulate zu wenig stabil und nicht ausreichend desorbierbar waren. So wurde insbesondere Kristallviolett stark von der Maisstärke adsorbiert.

Zur Bestimmung des Tartrazins wurde folgende Analysenmethode verwendet:

1 g Granulatfraktion (± 10 mg) wurde auf 0,1 mg genau gewogen und in ein 15 ml- Zentrifugenglas überführt. Als Extraktionsmittel diente eine Mischung aus 94 Gew.% igem Aethanol und wäßriger 2 n Schwefelsäure im Volumenverhältnis 1 : 1. Die Probe wurde mit 10 ml des Lösungsmittels versetzt und nach Umrühren mit einem Glasstab 5 Minuten im Ultraschallbad (102) behandelt. Dadurch konnten die Granula zerstört und die Extraktionen verbessert werden. Die Suspension wurde dann 10 Minuten bei 4000 U/min zentrifugiert, und die überstehende klare Lösung wurde vorsichtig in einen 100 ml- Meßkolben abgegossen. Die Extraktion mit jeweils 10 ml des Lösungsmittels wurde zweimal auf die gleiche Weise wiederholt, und die Extrakte wurden im Meßkolben gemischt. Durch Auffüllen des Meßkolbens wurde eine Farbstoffkonzentration von ca. 1 mg auf 100^o ml Lösung erhalten. Die Extinktion wurde im Spektralphotometer (103) in 1 cm- Küvetten am Absorptionsmaximum bei 428 nm gegen das Solvens bestimmt.

In Vorversuchen konnte innerhalb von 8 Stunden keine Abnahme der Lichtabsorption festgestellt werden. Im Bereich einer Farbstoffkonzentration von 0,5 bis 2 mg pro 100 ml war die Abhängigkeit der Extinktion von der Konzentration linear und konnte zum Koordinatenursprung extrapoliert werden. Somit war das Lambert- Beersche Gesetz erfüllt. Um die Analysengenauigkeit zu erhöhen, wurden nach jeweils 20 Proben Standardlösungen photometriert, die 60 %, 100 % und 120 % des Sollgehalts entsprachen. Die Vergleichslösungen wurden mit der gleichen Farbstoffcharge wie die Granulate hergestellt. Aus den Extinktionswerten der Standards wurde eine mittlere Extinktion für 100 % Farbstoffgehalt erhalten und den Berechnungen zugrunde gelegt. Mit dieser Methodik können trendmäßige Fehler besser erkannt und

ggf. deren Ursachen eliminiert werden. Dies ist von besonderer Bedeutung, wenn mit Durchflußküvetten gearbeitet wird (vgl. Abschn. 2.4.). Das Rechnen mit spezifischen Extinktionen ist bei Farbstoffen ohnehin problematisch, da die Farbintensität aus produktionstechnischen Gründen Schwankungen von Charge zu Charge unterliegt (34).

Jede Granulatfraktion wurde zweimal analysiert, und der Mittelwert wurde für die Auswertung herangezogen. Die Reihenfolge der Analysen wurde mit Zufallszahlen festgelegt. In Vorversuchen konnte eine vollständige Desorption des Farbstoffs von den Granulatfüllstoffen mit der beschriebenen Methode erreicht werden. So entsprach auch der Bilanzwert der Farbstoffgehalte in den Granulaten dem Erwartungswert sehr gut.

Die Reproduzierbarkeit des Analysenverfahrens wurde mit einer in einer Kugelmühle (104) homogenisierten Mischung des Pigmentfarbstoffs geprüft. Eine Mischung aus 89,6 % Laktose, 10 % Maisstärke und 0,4 % Farbstoff (Ansatzgröße: 1 kg) wurde mit Porzellankugeln bei der Maximalgeschwindigkeit des Geräts 100 Minuten homogenisiert. Aus der Mischung wurden willkürlich 14 Proben zu 1 g gezogen, deren Farbstoffgehalt nach dem obigen Verfahren ermittelt wurde. Bei $f = 13$ Freiheitsgraden ergab sich eine relative Standardabweichung von $s_A = 0,32$ %. Beiträge zur Varianz durch Inhomogenitäten der Pulvermischung sind bei dem gewählten Mischverfahren und der geringen Korngröße des Pigments nicht bedeutend, so daß mit dieser Standardabweichung eine Schätzung der Standardabweichung des Analysenverfahrens vorliegt.

Aus den Doppelbestimmungen des Farbstoffgehalts in den Granulatfraktionen ergaben sich folgende relative Standardabweichungen (bezogen auf einen Gehalt von 100 %):

Granulate mit löslichem Tartrazin: $s_L = 0,73 \%$ ($f = 68$)

Granulate mit Tartrazin- Pigment: $s_P = 1,37 \%$ ($f = 68$).

Mit der Varianz des Analysenverfahrens s_A^2 berechnen sich daraus nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz (unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Anzahl Freiheitsgrade durch den Faktor t der Student- Verteilung (52)) folgende Varianzen durch Inhomogenitäten der Farbstoffverteilung in den Granulaten:

$$s_{Li}^2 = 0,43 \%^2$$

$$s_{Pi}^2 = 1,80 \%^2.$$

Nach dem F- Test ist die Varianz der Farbstoffgehalte in den Kornklassen von Granulaten mit Pigmentfarbstoff zu 99 % signifikant höher als in Granulaten mit dem in der Granulierflüssigkeit gelösten Farbstoff. Dieser Befund stimmt mit der Erfahrung der Praxis überein, daß gelöste Wirkstoffe homogener verteilt werden können als trocken zugemischte (3, 28), sofern die Homogenität der Flüssigkeitsverteilung nicht durch Adsorptions- oder Migrationseffekte beeinträchtigt wird. Das ungünstige Ergebnis mit dem Pigmentfarbstoff ist insbesondere auf mangelhafte Zerstörung von Agglomeraten durch das gewählte Mischsystem zurückzuführen. So konnten vor allem in groben Granula mikroskopisch Farbstoffagglomerate festgestellt werden.

1.5. Untersuchungen zur Interpretation der Effekte und Wechselwirkungen

1.5.1. Einfluß des Brechens

Die Kompositionen der Granulate entsprachen denen der Granulate des Designs mit den Standardbezeichnungen a und ac. Die Herstellung erfolgte einschließlich des Vortrocknens analog Abschn. 1.2. Nach dem Vortrocknen

wurden folgende Restfeuchten gefunden:

Granulat 1 : 3,2 %

Granulat 2 : 3,6 %

Granulat 3 : 3,3 %

Granulat 4 : 3,3 %

Die Trocknungszeiten betrugen 6 Min. 45 Sek. bis 7 Min.

Die primären Feinanteile $< 250 \mu\text{m}$ wurden mit Hilfe eines großen Vibrationssiebes (105) mit elektromagnetischem Antrieb abgetrennt. Bei einem Siebdurchmesser von ca. 50 cm wurde jeweils 1 kg Granulat 5 Minuten gesiebt. Nach dem Bröchen der Grobanteile durch ein $1,0 \text{ mm}\#$ - Sieb im oszillierenden Granulator wurden die sekundären Feinanteile auf die gleiche Weise abgetrennt. Auch die zweite Siebung erfolgte mit einem Gut, das noch nicht die Gleichgewichtsfeuchte erreicht hatte, da primäre und sekundäre Feinanteile unter gleichen Siebbedingungen isoliert werden sollten.

Alle Fraktionen wurden im Frischlufttrockenschrank bei Raumtemperatur bis zur Gleichgewichtsfeuchte getrocknet. Die Endfeuchten ergaben sich zu 1,6 - 1,9 %. Dabei konnten keine Unterschiede zwischen den Fraktionen und den Grobanteilen im Gegensatz zu den Ergebnissen von ZOGLIO u. a. (51) festgestellt werden (vgl. Theoret. Teil Abschn. II. 1.7.2.).

Die Feinanteile wurden einer Analysensiebung entsprechend Abschn. 1.3. unterworfen. Da der Siebsatz nur aus drei Sieben bestand ($90 \mu\text{m}$, $125 \mu\text{m}$ und $180 \mu\text{m}$) und somit ein geringeres Gewicht hatte, mußte die Vibrationsstärke auf 45 reduziert werden, weil mit höheren Intensitäten der Siebdurchgang durch zu starkes Aufwirbeln der Granula behindert wurde.

Der Farbstoffgehalt der Fraktionen wurde mit Doppelbestimmungen entsprechend Abschn. 1.4. ermittelt.

1.5.2. Verteilung der Laktose zwischen den Kornklassen

Als analytisches Verfahren zur Bestimmung der Laktosekonzentration in den Fraktionen bot sich die Polarimetrie an, die im Gegensatz z.B. zu einer jodometrischen Titration nicht durch die übrigen Inhaltsstoffe gestört wird. 1 g Granulatfraktion (± 10 mg), auf 0,1 mg genau gewogen, wurde in ein Zentrifugenglas mit ca. 15 ml Inhalt gegeben und mit 10 ml 9,4 Gew. % igem Aethanol versetzt. Durch Rühren mit einem Glasstab wurde die Laktose gelöst, und die unlöslichen Teile des Granulats wurden durch 10 Minuten Zentrifugieren bei 4000 U/min abgetrennt. Durch den geringen Zusatz von Aethanol, der die Löslichkeit der Laktose nicht entscheidend vermindert, können beim Zentrifugieren klare Lösungen erhalten werden, da die Maisstärke im Gegensatz zu einer rein wäßrigen Lösung nicht angequollen wird und leicht abtrennbar ist. Die überstehende Lösung wurde vorsichtig vom Zentrifugat in einen 100 ml- Meßkolben abgegossen. Die Extraktion wurde zweimal in der gleichen Weise wiederholt, und die Lösungen wurden im Meßkolben gesammelt. Unter Zusatz von 0,05 ml 6 n Ammoniaklösung wurde mit dem Lösungsmittel aufgefüllt.

Durch den alkalischen Zusatz stellt sich in sehr kurzer Zeit ein stabiler Drehwinkel für die Polarimetrie ein. Die optische Drehung der Analysenlösungen wurde in einem Polarimeter (106) mit digitaler Anzeige bis zur dritten Dezimalstelle des Drehwinkels bestimmt. Es wurde mit einer Schichtdicke von 9,998 cm bei einer Wellenlänge entsprechend der D- Linie des Natriumlichts gearbeitet. Das Analysenrohr ist von einem Mantel umgeben, durch den thermostatisiertes Wasser zirkulieren kann. So konnte eine Untersuchungstemperatur von 20°C ($\pm 0,2^\circ\text{C}$) eingehalten werden. Die Empfindlichkeit der photometrischen Einrichtung am Analysator

kann stufenlos verändert werden, um die schnelle Anzeige eines stabilen Drehwinkels sicherzustellen (vgl. Abschn. 3.5.1.).

In Vorversuchen wurde kein Einfluß der Färbung der Lösung durch wasserlösliches Tartrazin auf den gemessenen Drehwinkel gefunden. Im Untersuchungsbereich (Laktosekonzentration: 0,3 - 1,0 g/100 ml) wurde eine lineare Abhängigkeit des Drehwinkels von der Laktosekonzentration festgestellt. Die spezifische Drehung im gewählten Lösungsmittel - bezogen auf die eingesetzte Laktose mit einem Molekül Kristallwasser - berechnete sich zu $[\alpha]_D^{20} = 51,8^\circ$. Für wäßrige Lösungen fordert das DAB 7 einen Drehwinkel - bezogen auf die kristallwasserfreie Substanz - von $[\alpha]_D^{20} = 54,6^\circ - 55,3^\circ$, woraus sich eine spezifische Drehung von kristallwasserhaltiger Laktose von $51,9^\circ - 52,5^\circ$ ergibt.

Um die Genauigkeit zu erhöhen, wurden nach jeweils 20 Analysenproben Standards entsprechend 30 % bzw. 85 % Laktosegehalt der Granulatfraktionen polarimetriert, deren Ergebnisse den Berechnungen zugrunde gelegt wurden. Ebenso wie die Analysenlösungen sind die Standards nur beschränkt haltbar und müssen für jede Untersuchungsreihe neu hergestellt werden.

Jede Granulatfraktion wurde zweimal analysiert, und der Mittelwert wurde für die Auswertung verwendet. Die absolute Standardabweichung ergab sich aus den Doppelbestimmungen zu $s = 0,26 \%$ ($f = 17$).

2. Einfluß des Brechens der Granulate, des Maisstärkegehalts und des Mischsystems bei hydrophobem Farbstoff

2.1. Versuchsplanung

Gegenüber dem vorangegangenen Design werden in diesem Versuchsplan zwei Mischer unterschiedlicher Intensität verglichen.

Zur Auswahl eines geeigneten Mischers für den Vergleich mit dem Planetenmischer wurden zunächst Versuche mit einem Pflugscharmischer (Lödige- Mischer) (107) durchgeführt, dessen Mischwirkung in Untersuchungen als sehr günstig bezeichnet wurde (108, 109).

Durch hohe Geschwindigkeiten der Mischorgane (bis 280 U/min) und ggf. zusätzlichen Einbau von Reibblechen sind die Scherwirkungen besonders groß, so daß eine gute Homogenität der Mischungen auch bei kohäsiven Gütern erwartet werden kann.

Mischversuche wurden mit dem für dieses Design vorgesehenen Farbstoff Sudanrot- B durchgeführt, der in einer Konzentration von 0,1 % mit 10 % Maisstärke, 84,9 % Laktose und 5 % PVP vermischt wurde. Sudanrot- B ist in feingepulverter Form außerordentlich kohäsiv. Durch die Neigung zur Bildung von Agglomeraten werden an das Mischsystem hohe Anforderungen gestellt. Die Korngrößenanalyse (mit Micro- Videomat[®]) ergab folgende Werte der Verteilung nach RRS- B:

$$d' = 12,7 \mu\text{m} ; n = 2,14 ; r = 0,996.$$

Trotz dieser großen Feinheit können wegen der Agglomeratbildung häufig nicht die statistisch möglichen Mischungshomogenitäten erreicht werden. So konnten auch im Lödige- Mischer nach 20 Minuten Mischzeit bei 200 U/min und unter Verwendung der Reibbleche beim Ausstreichen der Mischung auf einem feinen Sieb noch deutlich Agglomerate wahrgenommen werden. Die Ansatzgröße betrug dabei 6 kg, die ein Schüttvolumen von ca. 12 l haben. Nach Herstellerangaben sind damit bei einem Inhalt der Mischtrommel von 20 l optimale Mischbedingungen gegeben. Das verwendete MischermodeLL hat keine zusätzlichen Einrichtungen zum Zerteilen von Agglomeraten. Andere Typen werden auch mit hochtourigen Schlagkreuz- Dispergierköpfen angeboten, die wahrscheinlich bei dem hier

untersuchten Mischgut bessere Ergebnisse möglich machen würden.

Unbefriedigend waren auch die Ergebnisse des feuchten Mischens im Lödige- Mischer. Bei Geschwindigkeiten zwischen 20 und 100 U/min wurde die Granulierflüssigkeit durch den Entlüftungsschacht mit einem Scheidetrichter kontinuierlich zugegeben. Schon nach kurzer Zeit bildeten sich durch den Verdichtungseffekt der Mischorgane feste Beläge am Trommelmantel, die nicht weiter gemischt wurden. Außerdem konnten überfeuchtete Bereiche an den Pflugscharen und an der zentralen Achse festgestellt werden. Wurden keine Reibbleche verwendet, bildeten sich große kugelige Agglomerate ("Schneebälle"), die nicht wieder zerstört wurden. Diese Befunde waren weitgehend unabhängig von der Menge der zugesetzten Flüssigkeit. Auch nach dem feuchten Mischen waren noch Agglomerate des Farbstoffs in der Masse erkennbar, obwohl mit der größeren Viskosität der Aufschluß durch Scherwirkungen erleichtert sein sollte (110).

Nach diesen negativen Ergebnissen mit dem Pflugscharmischer wurden Versuche mit dem Stephan- Mischer (111) gemacht, der nach dem Fluidisierungsprinzip arbeitet. Die Abb. 55 zeigt den geöffneten Mischraum des Mixers.

Am Boden des verschließbaren Kessels befindet sich der Mischflügel, dessen Geschwindigkeit auf ca. 1500 U/min bzw. ca. 3000 U/min einstellbar ist. Durch die hohe Geschwindigkeit wird ein Pulver in einen stark aufgelockerten (fluidisierten) Zustand versetzt, der bei günstigen Pulvereigenschaften die Ausbildung einer Mischtrombe und Verhältnisse wie beim Mischen in Flüssigkeiten bewirkt. Da die Scherkräfte sehr groß sind, sind Zerkleinerungen des Guts nicht ausgeschlossen. Um bei kohäsiven Gütern an der Kesselwand sich ablagernde Teilchen wieder dem Mischprozeß zuzuführen,



Abb. 55 Stephan- Mischer

ist das Gerät mit einem Räumler ausgestattet, der über eine Achse im Deckel mit einer Handkurbel bewegt wird.

Die Mischeffektivität eines ähnlich gebauten Mischers wurde in Versuchen sehr günstig beurteilt (112). Auch in eigenen Versuchen konnte bereits mit Mischzeiten von 90 Sekunden mit Sudanrot- B visuell eine bessere Homogenität als mit dem Lödige- Mischer erzielt werden.

Im Mischer sollte auch das Mischen mit der Granulierflüssigkeit und damit das Agglomerieren durchgeführt werden. Ebenso wie der Lödige- Mischer war auch der Stephan- Mischer dafür weniger geeignet, da sich ebenfalls wandständige unbewegte Zonen ausbildeten. Mit Hilfe des Räumers konnte dieses Gut allerdings in den Mischprozeß zurückgeführt werden. Lediglich unmittelbar unter dem Mischflügel fanden sich kleinere Mengen einer stark verdichteten feuchten Masse, die nicht wieder losgelöst werden konnte.

Während mit dem Stephan- Mischer befriedigende Mischhomogenitäten mit Sudanrot- B erreicht werden konnten, vermochte der zum Vergleich eingesetzte Planetenmischer den Farbstoff auch bei längeren Mischzeiten nicht ausreichend zu dispergieren. Dies hätte zu außerordentlich hohen Standardabweichungen der Farbstoffbestimmung in den Kornklassen geführt, die eine Beurteilung der Farbstoffverteilung zwischen den Kornklassen erschwert hätten. Deshalb wurde der Farbstoff zunächst in einem Mörser im Gewichtsverhältnis von 1 : 9 intensiv mit pulverisierter Laktose vermischt und anschließend in einer Stiftmühle (113) bei 80 % der maximalen Leistung (Leistungsaufnahme: 370 W) vermahlen. In den Granulaten des Versuchsplans wurden 50 g dieser Vormischung dem Laktoseanteil zugeschlagen, so daß sich bei einer Ansatzgröße von 5 kg eine Farbstoffkonzentration von 0,1 % ergab. Die Farbstoffverdünnung wurde in allen folgenden Versuchen mit Sudanrot- B verwendet.

2.2. Herstellung der Granulate

Die Granulate wurden entsprechend dem Schema der Abb. 49 folgendermaßen hergestellt:

1. Trocken Mischen:

Die Füllstoffe Laktose und Maisstärke wurden mit der Farbstoffvormischung und 3 % PVP wie folgt gemischt:

Planetenmischer:

20 Minuten Mischen bei mittlerer Geschwindigkeit. Auch nach dieser gegenüber den Versuchen mit Tartrazin verlängerten Mischzeit war die Farbstoffverteilung nicht befriedigend (vgl. Abschn. 2.4.). So war die Farbsintensität deutlich geringer als in Mischungen, die mit dem Stephan- Mischer hergestellt wurden.

Stephan- Mischer:

90 Sekunden Mischen bei ca. 3000 U/min des Mischflügels und ca. 40 U/min des Räumers. Durch das Mischen wurde das Gut im Mittel um 5°C erwärmt. Bei thermoplastischen Stäuben genügt die Wärmeentwicklung und die mechanische Energie in fluidisierenden Mixern häufig, um die Partikeln oberflächlich schmelzen zu lassen. Dadurch können die Pulver allein durch trockenes Mischen zu Granulaten verarbeitet werden (114).

2. Feucht Mischen:

Granulierflüssigkeit: Wasser, in dem 2 % PVP gelöst wurden. Flüssigkeitsmengen:

Planetenmischer: 10 % Maisstärke: 15 %
65 % Maisstärke: 36 %

Stephan- Mischer: 10 % Maisstärke: 15 %
65 % Maisstärke: 32 %

Bei hohem Maisstärkegehalt mußte im Stephan- Mischer mit einer kleineren Flüssigkeitsmenge gearbeitet werden, da sonst der Räumernicht mehr zu bewegen war und eine gute Flüssigkeitsverteilung unmöglich wurde.

Die Granulierflüssigkeit wurde beim Stephan- Mischer bei laufendem Mischorgan durch eines der herausnehmbaren Sichtfenster im Deckel zugegeben. Dabei ist eine gewisse Staubentwicklung nicht zu vermeiden.

Mischbedingungen:

Planetenmischer: 10 Minuten bei mittlerer Geschwindigkeit.

Stephan- Mischer: 120 Sekunden bei ca. 1500 U/min des Mischflügels und ca. 30 U/min des Räumers.

Beim feuchten Mischen wurde das Gut im Stephan- Mischer im Mittel weiter um ca. 6°C erwärmt, so daß sich eine Endtemperatur von ca. 32°C ergab.

3. Granulieren: entsprechend Abschn. 1.2.

4. Vortrocknen: entsprechend Abschn. 1.2.

Die Restfeuchten nach dem Vortrocknen zeigt die Tab. 43.

Granulat Nr.	Restfeuchte [%]	Granulat Nr.	Restfeuchte [%]
1	3,6	9	12,6
2	3,2	10	13,5
3	3,4	11	3,4
4	3,2	12	12,9
5	3,2	13	13,1
6	13,0	14	3,5
7	12,4	15	3,3
8	12,7	16	13,4

Tab. 43 Restfeuchten nach dem Vortrocknen

Trocknungszeiten:

- mit 10 % Maisstärke: 6 Min. 40 Sek. bis 7 Min. 45 Sek.

- mit 65 % Maisstärke: 13 Min. 15 Sek. bis 16 Min. 30 Sek.

5. Brechen bzw. Desagglomerieren: entsprechend Abschn. 1.2.

6. Nachtrocknen: entsprechend Abschn. 1.2.

Gleichgewichtsfeuchten:

- mit 10 % Maisstärke: 1,7 - 2,1 %

- mit 65 % Maisstärke: 6,9 - 7,2 %

7. Lagerung: entsprechend Abschn. 1.2.

2.3. Siebanalyse

Mit jedem Granulat wurden zwei Siebanalysen analog Abschn. 1.3. ausgeführt. Bei desagglomerierten Granulaten (theoretische maximale Korngröße: 2,15 mm) wurde zusätzlich ein Prüfsieb mit einer Maschenweite von 1,4 mm im Siebsatz verwendet. Somit wurde die Kornklasse $>1000 \mu\text{m}$ in diesen Granulaten nochmals unterteilt, und die Farbstoffkonzentration in diesen Korngrößen konnte genauer untersucht werden.

2.4. Farbstoffverteilung

Da nunmehr andere Geräte zur Verfügung standen, konnte die Analytik gegenüber der des ersten Versuchsplans vereinfacht werden:

210 mg Granulatfraktion ($\pm 10 \text{ mg}$), auf 0,1 mg genau gewogen, wurden zusammen mit einem Teflon- Magnetrührstäbchen in ein Tablettenglas von ca. 45 ml Inhalt gegeben. Als Extraktionsmittel wurden genau 30 ml einer Mischung aus Dioxan und 94 Gew. % igem Aethanol im Gewichtsverhältnis 1 : 4 zugesetzt. Durch das Dioxan wird die Löslichkeit des Farbstoffs verbessert, während das Aethanol das Zerstören der Granulate erleichtert, da es das Bindemittel PVP löst. Nach Verschuß des Glases wurden die Granulate im Ultraschallbad (5 Minuten) zerstört. Nach 10 Minuten Mischen auf einem Magnetrührwerk zur Vervollständigung der Extraktion wurden ca. 10 ml der Suspension in ein Zentrifugenglas überführt. Um Verdunstungsverluste zu vermeiden, wurden die Zentrifugengläser mit einer klebenden dampfundurchlässigen Folie verschlossen. Durch 10 Minuten Zentrifugieren bei 4000 U/min konnten die Proben geklärt werden. Die Extinktion der Lösungen wurde in einem Spektralphotometer (115) mit Durchflußküvette (1 cm) beim Absorptionsmaximum von 516 nm

gegen das Solvens bestimmt. Der Unterdruck zum Ansaugen der Lösung und das Ansaugvolumen konnten in Versuchen optimiert werden. Dem Gerät war ein Schreiber angeschlossen, der die gemessenen Extinktionen ausdruckte.

Mit jeder Probe wurden zwei photometrische Bestimmungen durchgeführt. Der Farbstoff war in den Lösungen innerhalb von 8 Stunden stabil. Im Untersuchungsbereich war das Lambert- Beersche Gesetz erfüllt. Nach jeweils 20 Analysenproben wurden wiederum Standards mit 60 %, 100 % und 120 % Farbstoffgehalt photometriert, deren Ergebnisse der Berechnung zugrunde gelegt wurden. Jede Granulatfraktion wurde dreimal analysiert, und der Mittelwert wurde für die Auswertung herangezogen.

Mit einer in der Kugelmühle homogenisierten Mischung des Farbstoffs (vgl. Abschn. 1.4.) wurde die Standardabweichung des Verfahrens ermittelt. Bei einer Probengröße von 210 mg ergab sich eine relative Standardabweichung von $s_A = 0,56 \%$ ($f = 11$). Aus den Dreifachbestimmungen des Farbstoffgehalts der Granulatfraktionen berechneten sich folgende relative Standardabweichungen:

- Faktor C auf dem unteren Niveau: $s_1 = 1,92 \%$ ($f = 144$)

- Faktor C auf dem oberen Niveau: $s_2 = 1,20 \%$ ($f = 144$)

Unter Berücksichtigung der Standardabweichung des Analysenverfahrens s_A ergeben sich daraus folgende Varianzen durch inhomogene Farbstoffverteilung:

$$s_{1i}^2 = 3,33 \%^2$$

$$s_{2i}^2 = 1,09 \%^2$$

Die signifikant höhere Varianz der Farbstoffgehalte in den Kornklassen der mit dem Planetenmischer hergestellten Granulate ist auf die geringe Effektivität des Mischsystems zurückzuführen, das insbesondere die Farbstoffagglomerate nicht ausreichend zerstört (vgl. Theoret. Teil Abschn. II.2.4.).

3. Einfluß der Granulierflüssigkeit, des Maisstärke- gehalts und der Benetzbarkeit des Farbstoffs

3.1. Versuchsplanung

In Vorversuchen zeigte sich, daß bei mit Aethanol hergestellten Granulaten die Flüssigkeitsmenge eine außerordentlich kritische Größe ist. Insbesondere Mischungen mit 65 % Maisstärke neigten bei höheren Aethanolanteilen zur Bildung langer Stränge beim Granulieren oder waren überhaupt nicht zu verarbeiten, da sie die Öffnungen des Lochblechs verstopften. Dennoch waren gerade Aethanol-Granulate außerordentlich instabil.

3.2. Herstellung der Granulate

Die Ansatzgröße betrug 5 kg.

1. Trocken Mischen:

Die Füllstoffe und 3 % PVP wurden mit den Farbstoffen folgendermaßen gemischt:

Sudanrot- B:

Wegen der mangelhaften Mischwirkung des Planetenmischers für diesen Farbstoff wurde die Vormischung mit Laktose zunächst im Stephan- Mischer 90 Sekunden bei 3000 U/min gemischt. Anschließend wurde die Mischung in den Planetenmischer überführt und dort 10 Minuten bei mittlerer Geschwindigkeit gemischt.

Tartrazin- Pigment:

Die Mischung der Pulver wurde durch 10 Minuten Mischen im Planetenmischer bei mittlerer Geschwindigkeit gewonnen.

2. Feucht Mischen:

Mengen der Granulierflüssigkeit:

Wasser:	- bei 10 % Maisstärke:	15 %
	- bei 65 % Maisstärke:	36 %
Aethanol:	- bei 10 % Maisstärke:	12 %
	- bei 65 % Maisstärke:	30 %

Das eingesetzte Aethanol war durch einen Zusatz von 5 Gew. % Isopropanol vergällt. Jeweils 2 % PVP wurden in der Granulierflüssigkeit gelöst.

Mischbedingungen: entsprechend Abschn. 1.2.

3. Granulieren: entsprechend Abschn. 1.2.

Bei mit Aethanol agglomerierten Mischungen mit 65 % Maisstärke bereitete das Granulieren einige Schwierigkeiten. Die Masse neigte bereits zum Verstopfen des Lochblechs, so daß eine längere Zeit für das Granulieren benötigt wurde.

4. Vortrocknen:

Im Wirbelschichttrockner unter gleichen Bedingungen wie in Abschn. 1.2. Die Tab. 44 zeigt die Restfeuchten nach dem Vortrocknen.

Granulat Nr.	Restfeuchte [%]	Granulat Nr.	Restfeuchte [%]
1	3,2	9	10,6
2	14,6	10	11,3
3	15,2	11	14,6
4	2,9	12	12,2
5	11,4	13	3,9
6	3,4	14	13,9
7	4,3	15	3,3
8	5,0	16	3,1

Tab. 44 Restfeuchten nach dem Vortrocknen

Die Restfeuchten vergleichbarer Granulate waren somit nicht gut reproduzierbar.

Trocknungszeiten:

- bei 10 % Maisstärke: - mit Wasser: 5 Min. bis 6 Min. 30 Sek.
- mit Aethanol: 55 Sek.
- bei 65 % Maisstärke: - mit Wasser: 15 Min.
- mit Aethanol: 3 Min. 30 Sek.

5. Brechen:

Alle Granulate wurden durch ein 1,0 mm #- Sieb im oszillierenden Granulator bei Geschwindigkeit 2 gebrochen.

6. Nachtrocknen: entsprechend Abschn. 1.2.

Gleichgewichtsfeuchten:

- mit 10 % Maisstärke: 1,9 - 2,1 %
- mit 65 % Maisstärke: 7,2 - 7,5 %

7. Lagerung: entsprechend Abschn. 1.2.

3.3. Siebanalyse

Die Granulate wurden unter gleichen Bedingungen wie in Abschn. 1.3. analysiert. Durch Vibrationssiebung können die mit Aethanol hergestellten Granulate mit hohem Maisstärkegehalt im Bereich der Feinfraktionen nicht gut getrennt werden. Wegen des hohen Feinanteils ist die Beladung der feinen Siebe zu groß, um eine befriedigende Separierung zu ermöglichen. Dennoch wurden die Siebbedingungen beibehalten, da andererseits insbesondere bei diesen instabilen Granulaten mit starkem Abrieb zu rechnen ist.

3.4. Farbstoffverteilung

Die Farbstoffkonzentration in den Kornklassen von Granulaten mit Sudanrot- B wurde analog dem Verfahren in Abschn. 2.4. bestimmt. Die Analysenmethode für Tartrazin konnte ebenfalls vereinfacht werden:

300 mg Granulatfraktion ($\pm$ 10 mg), genau gewogen, wurden mit genau 30 ml des Lösungsmittels (1 Vol.-Teil Aethanol 94 Gew. % plus 1 Vol.-Teil wäßrige 2 n Schwefelsäure) analog dem Sudanrot- B extrahiert. In Vorversuchen konnte gezeigt werden, daß das Pigment dabei vollständig gelöst wird. Die zentrifugierte klare Lösung wurde im Spektralphotometer (115) mit Durchflußküvette bei 428 nm gegen das Lösungsmittel photometriert. Wiederum wurden

nach jeweils 20 Analysenproben Standards mit 60 %, 100 % und 120 % Farbstoffgehalt eingefügt. Der Gehalt jeder Kornklasse wurde dreimal bestimmt. Mit den Dreifachbestimmungen berechneten sich folgende relative Standardabweichungen:

- Granulate mit Tartrazin- Pigment: $s = 1,46 \%$ ($f = 128$)
- Granulate mit Sudanrot- B: $s = 1,12 \%$ ($f = 128$).

Durch die Vormischung mit dem Stephan- Mischer konnte also eine bessere Homogenität mit Sudanrot- B als mit Tartrazin- Pigment erreicht werden. Trotz der geringeren Probengröße ist die Standardabweichung der Tartrazin- Analysen etwa gleich groß wie die in Abschn. 1.4. gefundene.

3.5. Untersuchungen zur Interpretation der Effekte und Wechselwirkungen

3.5.1. Verteilung der Laktose zwischen den Kornklassen

Analog Abschn. 1.5.2. wurde der Laktosegehalt der Kornklassen von Granulaten mit Tartrazin- Pigment polarimetrisch bestimmt. In Anlehnung an die Farbstoffanalyse wurde das Analysenverfahren modifiziert:

400 mg Granulatfraktion (± 10 mg), auf 0,1 mg genau gewogen, wurden in ein 45 ml- Tablettenglas gegeben. Nach Zugabe eines Magnetührstäbchens wurde eine Mischung aus 39,95 ml des Lösungsmittels (9,4 Gew. % iges Aethanol) und 0,05 ml 6 n Ammoniaklösung zugefügt. Nach 20 Minuten Mischen mit dem Magnetührer wurde die Suspension in ein 50 ml- Zentrifugenglas überführt und 10 Minuten bei 4000 U/min zentrifugiert. Das Zentrifugenglas wurde mit einem Deckel verschlossen. Die optische Drehung der überstehenden klaren Lösung wurde im Polarimeter unter gleichen Bedingungen wie in Abschn. 1.5.2. bestimmt.

Jede Granulatfraktion wurde dreimal analysiert.

Die absolute Standardabweichung der Bestimmungen berechnete sich zu $s = 0,48 \%$ ($f = 128$). Die höhere Standardabweichung im Vergleich zu Abschn. 1.5.2. ist wahrscheinlich auf die geringere Probengröße zurückzuführen.

Die Laktosebestimmung in Granulaten mit Sudanrot- B bereitete Schwierigkeiten, da die Lösungen mit dem gewählten Lösungsmittel durch Zentrifugieren nicht ausreichend zu klären waren. Selbst bei höchster Empfindlichkeit des Analysators war die Anzeige des Drehwinkels schleppend und nicht zuverlässig. Mit Wasser als Lösungsmittel und unter Zusatz von ca. 0,2 g Talkum als Adsorbens konnte eine etwas bessere Klärung erreicht werden. Dennoch war die Bestimmung nicht so zuverlässig wie bei Granulaten mit Tartrazin- Pigment, so daß auf eine Angabe der Ergebnisse verzichtet wird.

4. Einfluß der Feuchtmischzeit

4.1. Herstellung der Granulate

Die Granulate wurden analog den Granulaten mit den Standardbezeichnungen (1) und b im vorangegangenen Design hergestellt.

Die Granulierflüssigkeit wurde allerdings nicht kontinuierlich mit einem Scheidetrichter zugegeben, sondern in einer Portion bei stehendem Mischwerkzeug. Dadurch konnte die Feuchtmischzeit genau definiert werden.

Nach dem Vortrocknen ergaben sich die Restfeuchten der Tab. 45.

Trocknungszeiten:

- bei 10 % Maisstärke: 6 Min.
- bei 65 % Maisstärke: 14 Min. 30 Sek. bis 15 Min.

Granulat Nr.	Restfeuchte [%]	Granulat Nr.	Restfeuchte [%]
1	14,2	6	3,6
2	12,6	7	12,9
3	3,8	8	14,7
4	3,1	9	4,9
5	3,7	10	15,9

Tab. 45 Restfeuchten nach dem Vortrocknen

Gleichgewichtsfeuchten nach dem Nachtrocknen:

- mit 10 % Maisstärke: 1,7 - 1,9 %
- mit 65 % Maisstärke: 6,7 - 7,1 %

4.2. Siebanalyse

Mit jedem Granulat wurden zwei Siebanalysen entsprechend Abschn. 1.3. ausgeführt.

4.3. Farbstoffverteilung

Die Tartrazin- Gehalte der Kornklassen wurden nach dem Verfahren in Abschn. 3.4. durch Dreifachbestimmungen ermittelt. Als relative Standardabweichungen wurden erhalten:

- in Granulaten mit 10 % Maisstärke: $s = 0,85 \%$ ($f = 80$)
- in Granulaten mit 65 % Maisstärke: $s = 2,07 \%$ ($f = 80$)

Mit geringem Maisstärkeanteil kann demnach eine homogenere Verteilung des Farbstoffs erreicht werden. Eine Abhängigkeit der Standardabweichung von der Feuchtmischzeit konnte mit beiden Maisstärkegehalten nicht beobachtet werden. Die Homogenität der Mischung wird also vor allem durch das Mischen im trockenen Zustand bestimmt (vgl. Abschn. 2.1.).

5. Einfluß der Korngrößenverteilung der Füllstoffe

5.1. Versuche mit engen Kornfraktionen der Laktose

5.1.1. Versuchsplanung

5.1.1.1. Bestimmung der Korngrößenverteilung von Maisstärke und Laktose

Für die Kornanalyse von Pulvern mit Korngrößen von größtenteils weniger als 100 μm können bei Trockensiebung mechanisch bewegte Siebe meistens nicht mehr verwendet werden. Eine Trennung der Korngrößen ist wegen der Kohäsionskräfte zwischen den Partikeln sehr erschwert oder wird sogar unmöglich gemacht.

Je nach der Stärke der Kohäsion kann mit dem intensiveren Luftstrahlsiebverfahren (vgl. Abschn. 1.3.) eine Trennung bis zu Maschenweiten von 10 μm erreicht werden (116). Die Präzision der Siebanalyse ist allerdings entscheidend von der Genauigkeit der Öffnungsweiten der Siebe abhängig. Siebgewebe nach DIN 4188 sind im Bereich $<50 \mu\text{m}$ nicht mehr geeignet, da die Maschenweiten hinsichtlich Mittelwert und Standardabweichung nicht genau genug sind (117). Speziell für diesen Korngrößenbereich sind die Mikropräzisionssiebe entwickelt worden, die mit einem Ätzverfahren hergestellt werden. Sie haben Standardabweichungen von $<0,8 \mu\text{m}$ und maximale Abweichungen von $<2 \mu\text{m}$.

Die Maisstärke wurde mit Mikropräzisionssieben von 20 μm , 30 μm und 40 μm quadratischer Öffnungsweite und Gewebesieben von 63 μm und 75 μm Weite auf dem Luftstrahlsieb analysiert. Bei einem Unterdruck im Siebraum von 350 mm Wassersäule wurde 5 Minuten gesiebt. Nach dieser Siebzeit konnte mikroskopisch kein Unterkorn im Siebrückstand mehr festgestellt werden. Sämtliche Siebe hatten einen Durchmesser von nur 70 mm, so daß die Siebaufgabe gegenüber normalen Prüfsieben reduziert werden mußte:

20 μm : 1 g Einwaage; 30 μm und 40 μm : 2 g Einwaage; 63 μm und 75 μm : 5 g Einwaage. Bei größeren Maschenweiten sind größere Aufgabemengen wegen der abnehmenden Kohäsivität möglich, und die Reproduzierbarkeit kann so erhöht werden, da größere Rückstände ausgewogen werden. Die Rückstände wurden jeweils auf ein Pergamentpapier entleert und auf 1 mg genau gewogen. Die Analysenproben wurden durch Probeteilung gewonnen. Mit jedem Sieb wurden zwei Siebungen durchgeführt; der Mittelwert der Rückstände wurde der Auswertung der Korngrößenverteilung zugrunde gelegt.

Pulverisierte Laktose konnte mit dem Luftstrahlsiebverfahren bei Maschenweiten $< 50 \mu\text{m}$ nicht ausreichend getrennt werden. Die Kohäsionskräfte sind zu groß; insbesondere die Feinanteile $< 20 \mu\text{m}$, die zu ca. 20 % an der Gesamtverteilung beteiligt sind, begünstigen die Bildung von Agglomeraten. So konnte mikroskopisch im Rückstand eines 30 μm - Siebes nach 20 Minuten Siebzeit noch deutlich Unterkorn gefunden werden.

Versuche mit Siebhilfen, wie Aerosil[®] und feindisperses Aluminiumoxid, die der Laktose in Konzentrationen von 1 % und 2 % zugemischt wurden, brachten keine befriedigenden Resultate. Häufig konnte dabei beobachtet werden, daß die Siebhilfen selbst nicht die Siebe passierten. Das Hauptproblem stellt die homogene Verteilung der Siebhilfen dar, da diese selbst zum Agglomerieren neigen. So konnten die Agglomerate des Aerosils durch einstündiges Mischen mit dem Turbula- Mischer nicht aufgeschlossen werden. Auch bei Verwendung von frisch in der Stiftmühle vermahlenem Material änderte sich das Bild nicht.

Eine andere Möglichkeit der Überwindung der Kohäsionskräfte ist die Naßsiebung. Für Laktose konnten damit in diesen Untersuchungen auch mit einem 15 μm - Sieb mikroskopisch befriedigende Trennungen erreicht werden.

Als geeignete Dispersionsflüssigkeit erwies sich absolutes Aethanol, in dem Laktose nur zu ca. 5 mg/100 ml löslich ist.

Speziell für Naßsiebungen geeignete Mikropräzisions-siebe (118) (Durchmesser: 70 mm) mit quadratischen Öffnungen von 15 μm , 20 μm , 30 μm , 40 μm und 50 μm wurden in eine Stativklammer eingespannt, die an einer elektromagnetischen Förderrinne für die Vibration des Siebes befestigt war. Laktoseeinwaagen von 1 g bei einem 15 μm - Sieb und 2 g bei größeren Sieböffnungen wurden in einem Becherglas mit 25 ml absolutem Aethanol versetzt und im Ultraschallbad 5 Sekunden unter Rühren mit einem Glasstab dispergiert. Die Suspension wurde quantitativ auf das Sieb gebracht und bei einer Vibrationsstärke gesiebt, die ein Verspritzen der Flüssigkeit vermied. Mit einer Spritzflasche wurde der Rückstand mit insgesamt 150 ml absolutem Aethanol kontinuierlich gewaschen. Das Grobgut wurde dann im Trockenschrank getrocknet und auf dem Sieb ausgewogen.

Für die Bestimmung der Korngrößenverteilung der Laktose oberhalb 50 μm konnte das Luftstrahlsiebverfahren verwendet werden. Bei Aufgabemengen von 5 g wurde die Laktose unter den gleichen Bedingungen wie die Maisstärke gesiebt.

Mit jeder Maschenweite wurden wiederum zwei Siebungen durchgeführt.

5.1.1.2. Präparative Darstellung von Kornfraktionen der Laktose

Kornfraktionen der Laktose wurden durch Luftstrahlsiebung von pulverisierter Laktose des Handels gewonnen. Dazu wurden jeweils 100 g Laktose auf einem 45 μm - Gewebesieb nach DIN 4188 zehn Minuten bei einem Unterdruck von 300 mm Wassersäule gesiebt. Aus dem Rückstand wurden mit 63 μm - und 90 μm - Sieben durch

Auffangen des Siebdurchgangs mit einem nachgeschalteten Feingutfilter zwei Kornfraktionen isoliert. Dabei wurden gleiche Siebbedingungen wie bei der ersten Trennung eingehalten. Die Fraktionen enthalten mittlere Korngrößen der eingesetzten Laktose.

5.1.2. Herstellung der Granulate

Die Granulate wurden analog dem in den vorangegangenen Versuchsplänen gewählten Verfahren hergestellt. Wegen der geringeren Ansatzgröße von 300 g mußten jedoch andere Geräte eingesetzt werden.

1. Trocken Mischen:

Die Laktose wurde mit 3 % PVP und 0,4 % Tartrazin- Pigment bzw. 1 % der Vermahlung des Sudanrot- B mit Laktose 15 Minuten in einem kleinen Planetenmischer (119) mit Gittermischorgan bei mittlerer Geschwindigkeit gemischt. Da das Mischorgan Bereiche an der Behälterwandung nur ungenügend erreichte, wurde das Mischen mehrere Male zum Ablösen des Pulvers in diesen Zonen mit einem Kartenblatt unterbrochen.

2. Feucht Mischen:

Nach Zugabe von 14 % Wasser als Granulierflüssigkeit in drei Portionen bei laufendem Mischwerkzeug wurde 5 Minuten gemischt. Dabei wurden wandständige Schichten einmal mit dem Kartenblatt abgestrichen.

3. Granulieren:

In einem kleinen oszillierenden Granulator (120) wurde bei mittlerer Geschwindigkeit mit einem 2,5 mm $\#$ - Sieb ein Preßgranulat gewonnen.

4. Vortrocknen:

In einem Labor- Wirbelschichttrockner (121) wurden die Granulate bei einer Trockentemperatur von 40°C und maximaler Gebläsestärke vorgetrocknet. Die Restfeuchten nach dem Vortrocknen (bestimmt mit der

Infrarot- Feuchtigkeitswaage (96); 2 Minuten Trocknungszeit) zeigt die Tab. 46.

Granulat Nr.	Restfeuchte [%]	Granulat Nr.	Restfeuchte [%]
1	2,9	4	3,6
2	3,2	5	3,8
3	3,7	6	2,7

Tab. 46 Restfeuchten nach dem Vortrocknen

Trocknungszeiten: 2 Min. 15 Sek. bis 2 Min. 30 Sek.

5. Brechen:

Alle Granulate wurden im oszillierenden Granulator durch ein 1,0 mm # - Sieb bei mittlerer Geschwindigkeit gebrochen.

6. Nachtrocknen: entsprechend Abschn. 1.2.

Beim Trocknen auf der Horde bildeten sich in Granulaten aus Kornfraktionen der Laktose Sekundäragglomerate mit einer Korngröße $>1000 \mu\text{m}$, deren Festigkeit sehr gering war (vgl. Theoret. Teil).

Gleichgewichtsfeuchte der Granulate: 0,9 %.

7. Lagerung: entsprechend Abschn. 1.2.

5.1.3. Siebanalyse

Jedes Granulat wurde zweimal durch Vibrationssiebung entsprechend Abschn. 1.3. analysiert. Granula aus Kornfraktionen der Laktose hatten eine unregelmäßige Oberfläche und wichen häufig stark von der Form einer Kugel ab. Schüttdichte und Fließfähigkeit waren sehr gering, und deshalb war die Siebung dieser Granulate erschwert.

5.1.4. Farbstoffverteilung

Die Farbstoffkonzentration in den Kornklassen wurde durch Dreifachbestimmungen entsprechend den Verfahren

in Abschn. 2.4. (Sudanrot- B) bzw. Abschn. 3.4. (Tartrazin- Pigment) ermittelt. Es ergaben sich folgende relative Standardabweichungen:

- Granulate mit Sudanrot- B: $s = 0,76 \%$ ($f = 50$)
- Granulate mit Tartrazin- Pigment: $s = 1,62 \%$ ($f = 50$)

Überraschenderweise wird also in diesen Versuchen bei gleichem Mischverfahren eine homogenere Verteilung des Sudanrot- B gefunden. Bei der Beurteilung sind allerdings auch die auf große Agglomerate hinweisenden zu geringen Bilanzwerte des Farbstoffgehalts der Granulate zu berücksichtigen (vgl. Theoret. Teil).

5.1.5. Oberflächenverteilung

5.1.5.1. Zerstörung der Granulatfraktionen

Für die Darstellung der Primärpartikeln der einzelnen Granulatkornclassen wurde ein Verfahren benötigt, welches die interpartikulären Bindungen beseitigt und dabei die Teilchen selbst nicht zerkleinert.

Mit Chloroform konnte eine geeignete Flüssigkeit gefunden werden, die das Bindemittel PVP gut löst und in der Laktose praktisch unlöslich ist. Die Granulate wurden in einem Ultraschallbad geringer Intensität (122) zerstört. In Vorversuchen wurde pulverisierte Laktose als Suspension in Chloroform bis zu 60 Minuten beschallt. Dabei wurde keine Vergrößerung der spezifischen Oberfläche des Pulvers (im Fisher Sub- Sieve Sizer bestimmt) gegenüber dem Ausgangsmaterial festgestellt. Somit konnte geschlossen werden, daß keine Zerkleinerung eingetreten war.

Für die Zerstörung der Granulate wurden jeweils 5 g einer Siebfraction in einem 60 ml- Zentrifugenglas mit 50 ml Chloroform versetzt. Das Zentrifugenglas wurde mit einem Deckel verschlossen. Nach Umschütteln wurde die Suspension 30 Minuten im Ultraschallbad

behandelt und anschließend 10 Minuten bei 4000 U/min zentrifugiert. Die überstehende klare Lösung wurde vorsichtig möglichst weitgehend abgesaugt. Da Chloroform und Laktose ähnliche Dichten haben, kann das Zentrifugat sehr leicht aufgewirbelt werden. Zur vollständigen Extraktion des Bindemittels und Zerstörung der Granula wurde das Zentrifugat noch zweimal in jeweils 50 ml Chloroform 10 Minuten beschallt und wiederum abgetrennt. Das gewonnene Pulver wurde im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute betrug im Mittel 95 % der Einwaage (Theorie: 96,9 %).

Die trockenen Pulver wurden in 10 ml- Tablettengläschen gegeben und 15 Minuten bei 25 U/min im Turbulamischer (80) gemischt.

5.1.5.2. Bestimmung der spezifischen Oberfläche

Die Abb. 56 zeigt schematisch den Aufbau des Fisher Sub- Sieve Sizers.

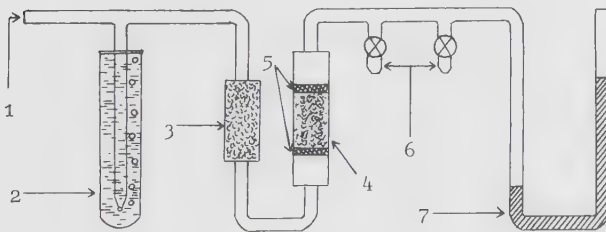


Abb. 56 Fisher Sub- Sieve Sizer
- Erläuterungen im Text -

Der Druck der bei 1 von der Pumpe eintretenden Luft wird durch den hydrostatischen Druck im Wasserzylinder 2 stabilisiert. Nach Trocknung in der Trockenpatrone 3 durchströmt das Gas das Pulverbett 4, das durch zwei poröse Stopfen 5 mit Filterpapieraufgabe fixiert wird.

Mit den Nadelventilen 6 kann die Menge des durchströmenden Gases reguliert werden. Das Gerät ist mit zwei Ventilen ausgerüstet, um verschiedene Meßbereiche zu ermöglichen. Der Gasdruck nach Durchströmen der Packung wird mit dem Wassermanometer 7 angezeigt

Das Instrument wurde mit Kalksteinproben bekannter Oberfläche geeicht. Für die Herstellung eines Pulverbetts definierter Porosität muß die wahre Dichte der Substanz ermittelt werden. Mit einem Helium- Vergleichspyknometer (123) wurde die Dichte der Laktosepulver in Übereinstimmung mit Literaturwerten zu $\rho = 1,53 \text{ g.cm}^{-3}$ bestimmt. Eine Probe von 1,53 g, die somit ein Pulverbolumen von 1 cm^3 darstellte, wurde im Probenrohr mit Hilfe einer Eichlinie am Gerät auf eine Porosität von $\epsilon = 0,40$ verdichtet. Diese Porosität wurde gewählt, da sich hier die geringste Standardabweichung der Oberflächenbestimmung ergab. Bei allen Analysen wurde in dem durch die Nadelventile einstellbaren Meßbereich für gröbere Pulver gearbeitet.

5.2. Versuche mit engen Kornfraktionen der Laktose und Kartoffelstärke

5.2.1. Versuchsplanung

Für die präparative Darstellung von Laktose- und Kartoffelstärkefraktionen wurde ein Fliehkraft- Zickzack-sichter (75) verwendet. Die Abb. 57 zeigt die Sichteinrichtung des Geräts im Schnitt.

Mit der Dosierschnecke 2 wird das Aufgabegut 3 dem Sichtrad 4 zugeführt, das über die Antriebswelle 1 mit stufenlos wählbaren Umdrehungsgeschwindigkeiten zwischen 2200 U/min und 20000 U/min angetrieben wird. Das zu sichtende Gut wird durch radiale an der Peripherie des Sichtrades angebrachte Schaufeln auf dessen Umfangsgeschwindigkeit beschleunigt. Die Sichtluft 5 wird dem

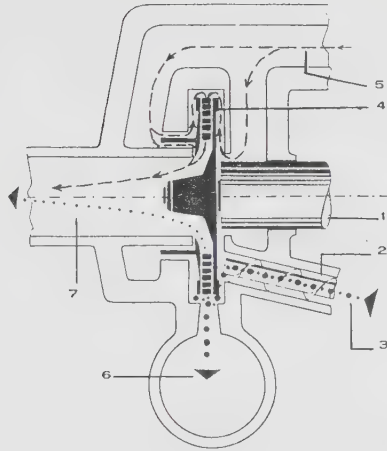


Abb. 57 Fliehkraft- Zickzacksichter
- Erläuterungen im Text -

Rotor über einen Ringkanal zugeführt. Die Trennung von Grob- und Feingut erfolgt in den Wirbelwalzen der Zickzackkanäle des Sichtrades. Das Feingut 7 verläßt mit der Sichtluft zentral den Sichter und wird größtenteils in einem nachgeschalteten Zyklon abgeschieden. Dagegen sammelt sich das Grobgut an der Peripherie des Sichtrades und kann in 6 aufgefangen werden.

Vom Prinzip her handelt es sich um eine Gegenstromsichtung im Fliehkraftfeld. Gegenüber einstufigen Sichern können mit den sechs Zickzackstufen höhere Trennschärfen erzielt werden.

Die Trenngrenze einer Sichtung wird durch die Drehzahl des Sichtrades und die Luftgeschwindigkeit bestimmt. Die Geschwindigkeit der Sichtluft wird mit dem in der

Zeiteinheit durchgesetzten Luftvolumen festgelegt, das mit einem vorgeschalteten Schwebekörper- Durchflußmesser ermittelt wird. Entsprechend den Betriebsvorschriften des Herstellers wurde die Sichtluftmenge V (in $\text{Nm}^3 \cdot \text{h}^{-1}$) in Abhängigkeit von der Sichtdrehzahl n (in U/min) nach folgender Gleichung festgelegt:

$$V = 55 - \frac{n}{1000}$$

Die Trennschärfe wird von der Geschwindigkeit der Materialaufgabe beeinflusst. Für alle Sichtungen wurde die Drehzahl der Dosierschnecke auf 120 U/min festgelegt. Somit konnte ein Durchsatz von ca. $1 \text{ kg} \cdot \text{h}^{-1}$ erreicht werden.

Mit jeder Sichtung können eine Grob- und eine Feinfraktion gewonnen werden. Um engere Kornfraktionen zu gewinnen, wurde die bei einer bestimmten Drehzahl isolierte Grobfraktion mit einer kleineren Drehzahl erneut gesichtet. Die für die Versuche verwendeten Fraktionen der Laktose und Kartoffelstärke stellten das Feingut einer Trennung bei $n = 3000 \text{ U/min}$ von einer Grobfraktion dar, die bei $n = 4000 \text{ U/min}$ gewonnen worden war.

Die Korngrößenverteilungen der Fraktionen wurden durch Luftstrahlsiebung unter gleichen Bedingungen wie in Abschn. 5.1.1.1. analysiert.

5.2.2. Herstellung der Granulate

Die Granulate wurden ähnlich denen in Abschn. 5.1. gewonnen.

1. Trocken Mischen:

Die Füllstoffe und 3 % PVP wurden mit den Farbstoffen 10 Minuten im kleinen Planetenmischer bei mittlerer Geschwindigkeit gemischt. Sudanrot- B wurde vorher im Stephan- Mischer unter gleichen Bedingungen wie in Abschn. 2.2. vorgemischt.

2. Feucht Mischen:

Granulierflüssigkeit: Wasser, in dem 2 % PVP gelöst wurden.

Flüssigkeitsmengen:

- bei 10 % Kartoffelstärke: 15 %
- bei 65 % Kartoffelstärke: 36 %

Nach Zugabe der Granulierflüssigkeit in drei Portionen wurde 10 Minuten bei mittlerer Geschwindigkeit feucht gemischt.

3. Granulieren: entsprechend Abschn. 5.1.2.

4. Vortrocknen: entsprechend Abschn. 5.1.2.

Die Restfeuchten nach dem Vortrocknen (bestimmt entsprechend Abschn. 1.2.) zeigt die Tab. 47.

Granulat Nr.	Restfeuchte [%]	Granulat Nr.	Restfeuchte [%]
1	4,3	5	4,8
2	4,1	6	5,2
3	12,3	7	10,5
4	10,4	8	11,8

Tab. 47 Restfeuchten nach dem Vortrocknen

Trocknungszeiten:

- bei 10 % Kartoffelstärke: 5 Min. 30 Sek.
- bei 65 % Kartoffelstärke: 16 Min.

5. Brechen: entsprechend Abschn. 5.1.2.

6. Nachtrocknen: entsprechend Abschn. 1.2.

Gleichgewichtsfeuchten:

- mit 10 % Kartoffelstärke: 2,1 - 2,2 %
- mit 65 % Kartoffelstärke: 8,5 - 8,6 %

Die im Vergleich zu Maisstärkegranulaten höheren Endfeuchten werden durch die größere Gleichgewichtsfeuchte der Kartoffelstärke bewirkt (34).

7. Lagerung: entsprechend Abschn. 1.2.

5.2.3. Siebanalyse

Die Korngrößenverteilungen wurden entsprechend Abschn. 1.3. bestimmt. Granulate mit 65 % Kartoffelstärke waren bei kleinen Maschenweiten nur unbefriedigend zu trennen.

5.2.4. Farbstoffverteilung

Die Farbstoffgehalte der Kornklassen wurden durch Dreifachbestimmungen entsprechend den Abschn. 2.4. bzw. 3.4. ermittelt. Es ergaben sich folgende relative Standardabweichungen:

- Granulate mit Sudanrot- B: $s = 0,92 \% (f = 68)$
- Granulate mit Tartrazin- Pigment: $s = 2,17 \% (f = 68)$

Durch die Vormischung des Sudanrot- B im Stephan- Mischer kann wiederum eine bessere Homogenität erzielt werden (vgl. Abschn. 3.4.).

5.2.5. Verteilung der Laktose zwischen den Kornklassen

Die Laktosegehalte der Kornklassen von Granulaten mit Tartrazin- Pigment wurden entsprechend Abschn. 3.5.1. bestimmt. Jede Fraktion wurde dreimal analysiert. Die absolute Standardabweichung der Analysen berechnete sich zu $s = 0,61 \% (f = 68)$. Für die Bestimmung der Laktose in Granulaten mit Sudanrot- B gilt dasselbe wie in Abschn. 3.5.1.

5.3. Versuche mit feinen Laktosefraktionen

5.3.1. Versuchsplanung

Die Feinfraktion der Laktose wurde mit dem Zickzack- sichter bei einer Drehzahl von 8000 U/min gewonnen.

Die Korngrößenverteilung der Handelslaktose wurde entsprechend Abschn. 5.1.1.1. analysiert. Die spezifische Oberfläche der Siebfraktion wurde mit dem Fisher Sub- Sieve Sizer bei einer Porosität der Packung von $\epsilon = 0,50$ bestimmt.

5.3.2. Herstellung der Granulate

Die Granulate wurden auf die gleiche Weise wie in Abschn. 5.2.2. hergestellt. Als Granulierflüssigkeit dienten 18 % Wasser, in dem 2 % PVP gelöst wurden.

Nach dem Vortrocknen ergaben sich die Restfeuchten der Tab. 48.

Granulat Nr.	Restfeuchte [%]	Granulat Nr.	Restfeuchte [%]
1	3,6	5	3,7
2	3,6	6	3,6
3	3,7	7	3,8
4	3,4	8	3,4

Tab. 48 Restfeuchten nach dem Vortrocknen

Trocknungszeiten: 8 Min. 30 Sek. bis 12 Min.

Granulate aus der Feinfraktion der Laktose wiesen bei diesen Restfeuchten schon eine größere Festigkeit auf. Dadurch war das Brechen erschwert und nahm mehr Zeit in Anspruch.

Gleichgewichtsfeuchte nach dem Nachtrocknen: 2,1 - 2,3 %.

5.3.3. Siebanalyse

Die Korngrößenverteilungen der Granulate wurden entsprechend Abschn. 1.3. analysiert.

5.3.4. Farbstoffverteilung

Die Farbstoffgehalte wurden mit den in Abschn. 2.4. bzw. Abschn. 3.4. dargestellten Verfahren bestimmt. Aus den Dreifachbestimmungen errechneten sich folgende relative Standardabweichungen:

- Granulate mit Sudanrot- B $s = 0,77 \%$ ($f = 64$)
- Granulate mit Tartrazin- Pigment: $s = 0,96 \%$ ($f = 64$)

5.4. Abhängigkeit der Farbstoffverteilung von der

Feinheit der Laktose

5.4.1. Versuchsplanung

Die Feinfraktionen der Laktose wurden mit dem Zickzack-sichter bei Drehzahlen von 4000 U/min, 5000 U/min und 8000 U/min gewonnen. Die Korngrößenverteilungen wurden entsprechend Abschn. 5.1.1.1. analysiert. Die spezifischen Oberflächen wurden mit dem Fisher Sub- Sieve Sizer bei einer Porosität der Packung von $\epsilon = 0,50$ bestimmt.

5.4.2. Herstellung der Granulate

Die Granulate wurden wie in Abschn. 5.3.2. hergestellt. Nach dem Vortrocknen ergaben sich die Restfeuchten der Tab. 49.

Granulat Nr.	Restfeuchte [%]	Granulat Nr.	Restfeuchte [%]
1	3,8	7	3,6
2	3,8	8	2,7
3	3,0	9	3,7
4	3,9	10	3,6
5	3,9	11	3,6
6	3,6	12	3,7

Tab. 49 Restfeuchten nach dem Vortrocknen

Trocknungszeiten: 8 Min. 30 Sek. bis 10 Min. 30 Sek.

Gleichgewichtsfeuchte nach dem Nachtrocknen: 2,0 - 2,1 %.

5.4.3. Siebanalyse

Die Siebanalysen der Granulate wurden entsprechend Abschn. 1.3. durchgeführt.

5.4.4. Farbstoffverteilung

Die Farbstoffgehalte wurden mit den in Abschn. 2.4. bzw. Abschn. 3.4. dargestellten Verfahren bestimmt.

Aus den Dreifachbestimmungen ergaben sich folgende relative Standardabweichungen:

- Granulate mit Sudanrot- B: $s = 0,62 \%$ ($f = 96$)
- Granulate mit Tartrazin- Pigment: $s = 1,08 \%$ ($f = 96$)

6. Einfluß auf die Gehaltseinheitlichkeit

6.1. Herstellung der Granulate

Bei einer Ansatzgröße von 5 kg wurden die Granulate entsprechend dem Verfahren in Abschn. 1.2. hergestellt.

Trotz der Unterschiede der Laktosekorngrößen konnten beide Mischungen mit 15 % Granulierflüssigkeit gut granuliert werden.

Nach dem Vortrocknen ergaben sich folgende Restfeuchten:

- Granulat 1: 3,7 %
- Granulat 2: 4,2 %

Die Trocknungszeit betrug 8 Min. bzw. 9 Min. 15 Sek.

Gleichgewichtsfeuchte nach dem Nachtrocknen: 2,0 % bzw. 2,1 %.

Für das Tablettieren wurde den Granulaten 1 % Magnesiumstearat zugemischt, das vorher durch ein 300 μm - Sieb gegeben worden war. Im Turbula- Mischer (124) wurde 10 Minuten mit 15 U/min gemischt. Durch den Zusatz von Magnesiumstearat verminderte sich die Farbstoffkonzentration auf theoretisch 99,01 % des Gehalts der Granulate ohne äußere Phase.

6.2. Siebanalyse

Die Korngrößenverteilungen wurden entsprechend Abschn. 1.3. bestimmt.

6.3. Farbstoffverteilung

Die Farbstoffgehalte wurden mit dem in Abschn. 3.4. dargestellten Verfahren bestimmt. Die Probengröße betrug jedoch entsprechend dem Tablettengewicht nur 140 mg. Aus den Dreifachbestimmungen ergaben sich folgende relative Standardabweichungen:

- Granulat 1: $s = 1,11 \%$ ($f = 16$)
- Granulat 2: $s = 1,55 \%$ ($f = 16$)

6.4. Tablettieren

4 kg der mit Magnesiumstearat vermischten Granulate wurden erneut 10 Minuten im Turbula- Mischer bei einer Drehzahl von 15 U/min gemischt und anschließend mit Hilfe des Mischbehälters auf den Entmischtrichter der Tablettenmaschine gegeben (bei geschlossener Sperre).

Die Stampfdichten der Granulate nach DIN 53194 (1500 Stöße) bestimmten sich zu:

- Granulat 1: $0,71 \text{ g.cm}^{-3}$
- Granulat 2: $0,74 \text{ g.cm}^{-3}$

Entsprechend dem Unterschied der Stampfdichten waren in Vorversuchen verschiedene Matrizenfülltiefen nötig, um das Sollgewicht der Tabletten von 140 mg zu erreichen. Mit 7 mm- Stempeln (flach, mit gebrochenem Rand und Teilkerbe) wurden 180 Tabletten in der Minute komprimiert. Der Preßdruck wurde in Vorversuchen mit den gemischten Granulaten auf ca. 800 kp.cm^{-2} eingestellt. Während des Tablettierens der entmischten Granulate nahm der Druck mit den Tablettengewichten ab. Die größere Festigkeit der Granula des Granulats 2 prägte sich in einer durchschnittlich größeren Bruchfestigkeit der Tabletten aus, die ebenfalls mit dem Tablettengewicht abnahm.

In für beide Tablettiergänge gleichen Abständen, die mit einem Zählwerk für die Maschinenumdrehungen festgelegt werden konnten, wurden insgesamt 39 Proben zu je 6 Tabletten gezogen.

6.4.1. Gewichtseinheitlichkeit

Die Tabletten wurden einzeln auf 0,1 mg genau gewogen.

6.4.2. Gehaltseinheitlichkeit:

Die Farbstoffgehalte der Tabletten wurden mit dem in Abschn. 3.4. dargestellten Verfahren bestimmt. Die relativen Farbstoffgehalte sind auf den theoretischen Gehalt der Granulate ohne äußere Phase bezogen.

D. TABELLENANHANG

Tab. 1 k_i - und x_i - Werte der Granulate nach Abschn. 1.4.

Granulat Nr./ Standard- bezeichnung	13/(1)		15/(1)		1/a		8/a	
	$k_i[\%]$	$x_i[\%]$	$k_i[\%]$	$x_i[\%]$	$k_i[\%]$	$x_i[\%]$	$k_i[\%]$	$x_i[\%]$
Kornklasse								
>1000 μm	28,09	99,8	30,07	100,2	-	-	-	-
710 - 1000 μm	9,94	103,1	9,49	104,1	11,54	109,1	9,29	106,0
500 - 710 μm	12,72	106,9	12,17	104,7	24,78	106,0	26,11	104,1
355 - 500 μm	11,47	103,8	11,17	104,4	16,49	104,1	16,67	103,0
250 - 355 μm	16,78	102,6	16,68	101,8	21,62	100,5	21,34	101,3
180 - 250 μm	9,55	97,9	9,64	96,6	11,08	96,0	11,48	97,4
125 - 180 μm	8,69	87,4	8,48	86,4	9,44	86,5	10,10	87,6
90 - 125 μm	2,12	71,2	1,73	69,4	2,90	71,7	2,86	73,3
< 90 μm	0,64	56,5	0,57	53,2	2,15	65,7	2,15	64,5

Fortsetzung Tab. 1

Granulat Nr./ Standard- bezeichnung	12/b		16/b		7/ab		9/ab	
	$k_i[\%]$	$x_i[\%]$	$k_i[\%]$	$x_i[\%]$	$k_i[\%]$	$x_i[\%]$	$k_i[\%]$	$x_i[\%]$
Kornklasse								
>1000 μm	19,60	98,8	21,08	98,3	-	-	-	-
710 - 1000 μm	13,70	99,9	14,14	100,0	6,21	102,7	6,09	99,5
500 - 710 μm	17,87	104,5	17,89	101,9	26,24	103,4	26,89	101,7
355 - 500 μm	12,20	105,4	12,21	104,7	16,46	105,9	17,43	105,6
250 - 355 μm	13,29	107,0	12,92	107,2	16,70	107,7	17,60	106,9
180 - 250 μm	7,38	105,3	7,09	105,2	9,86	105,1	10,41	105,3
125 - 180 μm	8,62	102,2	8,07	102,7	12,18	100,7	11,72	101,1
90 - 125 μm	3,56	90,8	2,97	88,9	5,89	89,4	4,90	89,4
< 90 μm	3,78	63,6	3,63	62,6	6,46	73,9	4,96	69,4

Fortsetzung Tab. 1

Granulat Nr./ Standard- bezeichnung	4/c		11/c		3/ac		6/ac	
	k _i [%]	x _i [%]	k _i [%]	x _i [%]	k _i [%]	x _i [%]	k _i [%]	x _i [%]
Kornklasse								
>1000 µm	30,49	102,3	27,07	101,9	-	-	-	-
710 - 1000 µm	9,07	103,2	9,21	103,2	13,92	103,6	9,75	104,9
500 - 710 µm	11,75	104,2	12,11	104,2	24,08	105,3	23,57	104,9
355 - 500 µm	11,23	103,4	11,99	104,3	15,84	105,2	15,04	105,5
250 - 355 µm	17,19	102,3	19,19	102,7	20,92	103,0	21,33	106,0
180 - 250 µm	9,79	97,4	10,32	96,6	11,26	98,1	12,61	101,8
125 - 180 µm	8,28	87,5	8,04	87,3	9,33	89,1	11,27	90,5
90 - 125 µm	1,75	67,5	1,61	69,0	2,50	71,9	3,45	71,9
<90 µm	0,45	49,1	0,46	50,9	2,15	59,7	2,98	58,1

Fortsetzung Tab. 1

Granulat Nr./ Standard- bezeichnung	5/bc		14/bc		2/abc		10/abc	
	k _i [%]	x _i [%]	k _i [%]	x _i [%]	k _i [%]	x _i [%]	k _i [%]	x _i [%]
Kornklasse								
>1000 µm	19,88	100,3	18,67	99,9	-	-	-	-
710 - 1000 µm	14,26	101,4	14,16	102,1	5,99	100,6	6,68	101,6
500 - 710 µm	18,56	104,2	18,16	105,1	26,95	102,6	28,33	103,8
355 - 500 µm	12,55	106,9	12,75	107,5	17,96	106,2	18,32	106,2
250 - 355 µm	13,45	108,6	13,90	109,6	18,14	108,8	18,20	108,1
180 - 250 µm	7,91	109,1	7,61	108,1	10,07	106,2	9,94	106,0
125 - 180 µm	7,59	102,2	8,31	101,6	11,80	98,6	10,28	98,8
90 - 125 µm	2,68	80,5	2,74	84,5	4,63	84,0	4,15	81,3
<90 µm	3,12	52,1	3,70	54,3	4,46	65,5	4,10	60,4

Tab. 2 k_i - und x_i - Werte der Granulate nach Abschn. 1.6.1.

Granulat Nr.	1		2		3		4	
	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]
Kornklasse								
Primäre Feinanteile								
180 - 250 μm	9,79	100,2	9,03	101,2	9,58	103,2	9,71	102,9
125 - 180 μm	16,21	96,1	14,73	96,3	14,02	99,0	14,48	97,4
90 - 125 μm	7,09	89,4	6,33	85,0	5,73	86,8	5,61	85,7
<90 μm	3,43	73,3	2,72	68,5	2,59	64,9	2,44	64,8
Sekundäre Feinanteile								
180 - 250 μm	1,53	100,6	1,79	101,2	1,90	105,2	1,86	105,7
125 - 180 μm	1,54	99,2	1,73	99,5	1,81	106,2	1,81	106,2
90 - 125 μm	0,96	93,2	1,14	93,7	1,19	97,7	1,16	99,4
<90 μm	1,96	81,2	2,51	77,2	2,51	74,8	2,42	76,9
Grobfraktion								
>250 μm	57,49	106,0	60,01	105,2	60,68	103,4	60,51	103,6

Tab. 3 Laktosegehalte nach Abschn. 1.6.2.

Granulat Nr./ Standard- bezeichnung	8/a	16/b
	l_i [%]	l_i [%]
Kornklasse		
>1000 μm	-	29,1
710 - 1000 μm	84,0	28,8
500 - 710 μm	84,1	28,1
355 - 500 μm	83,8	27,3
250 - 355 μm	83,9	27,1
180 - 250 μm	84,5	27,1
125 - 180 μm	85,9	32,4
90 - 125 μm	88,4	41,6
<90 μm	89,2	47,8

Tab. 4 k_i - und x_i - Werte der Granulate nach Abschn. 2.4.

Granulat Nr./ Standard- bezeichnung	4/(1)		14/(1)		2/a		3/a	
	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]
Kornklasse								
>1400 μm	6,40	96,8	6,10	95,8	-	-	-	-
1000-1400 μm	8,10	96,9	8,57	96,4	-	-	-	-
710 -1000 μm	10,64	97,7	9,19	98,1	14,67	94,6	12,74	98,2
500 - 710 μm	13,00	99,5	11,73	98,3	16,93	94,4	19,27	98,1
355 - 500 μm	12,53	100,0	11,49	99,6	13,60	95,4	15,25	98,1
250 - 355 μm	21,24	98,9	19,68	99,4	21,55	95,6	23,03	98,9
180 - 250 μm	13,61	97,7	14,56	99,2	14,81	95,5	14,10	96,9
125 - 180 μm	10,80	94,0	13,45	93,5	12,94	91,0	11,05	93,7
90 - 125 μm	2,69	84,7	3,87	85,7	3,93	82,5	2,90	85,2
< 90 μm	0,99	68,4	1,36	70,8	1,57	69,5	1,66	72,1

Fortsetzung Tab. 4

Granulat Nr./ Standard- bezeichnung	7/b		9/b		10/ab		16/ab	
	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]
Kornklasse								
>1400 μm	5,41	95,8	7,07	97,8	-	-	-	-
1000-1400 μm	14,91	96,6	16,59	96,7	-	-	-	-
710 -1000 μm	19,08	96,9	18,63	97,5	16,97	97,1	12,18	96,1
500 - 710 μm	20,96	98,7	19,48	97,1	32,32	97,1	29,37	96,0
355 - 500 μm	13,80	98,6	13,18	98,6	18,62	98,6	19,65	98,2
250 - 355 μm	13,17	100,7	12,32	101,0	16,20	100,7	18,13	98,9
180 - 250 μm	5,82	102,9	5,57	101,3	6,83	101,7	8,69	99,5
125 - 180 μm	4,45	103,2	4,29	102,7	5,06	100,3	6,99	98,3
90 - 125 μm	1,19	91,5	1,34	94,3	1,97	89,7	2,68	89,3
<90 μm	1,21	54,2	1,53	66,1	2,03	71,5	2,31	74,9

Fortsetzung Tab. 4

Granulat Nr./ Standard- bezeichnung	1/c		15/c		5/ac		11/ac	
	k _i [%]	x _i [%]	k _i [%]	x _i [%]	k _i [%]	x _i [%]	k _i [%]	x _i [%]
Kornklasse								
> 1400 µm	2,53	98,4	4,49	96,5	-	-	-	-
1000-1400 µm	5,96	99,9	7,53	99,8	-	-	-	-
710 - 1000 µm	6,97	99,5	8,37	98,1	11,79	97,6	8,53	98,9
500 - 710 µm	13,13	102,3	13,57	101,0	19,95	99,5	18,58	103,7
355 - 500 µm	16,15	105,7	13,71	102,6	14,74	100,2	15,56	103,6
250 - 355 µm	20,68	102,5	19,78	99,6	19,71	99,5	22,12	98,3
180 - 250 µm	13,21	95,6	14,18	95,9	13,74	97,0	14,97	96,2
125 - 180 µm	14,69	90,5	13,62	91,3	13,34	93,2	13,93	92,4
90 - 125 µm	5,11	83,1	3,56	81,4	4,48	82,1	4,20	82,1
< 90 µm	1,57	67,9	1,19	63,5	2,25	66,6	2,11	69,2

Fortsetzung Tab. 4

Granulat Nr./ Standard- bezeichnung	6/bc		13/bc		8/abc		12/abc	
	k _i [%]	x _i [%]	k _i [%]	x _i [%]	k _i [%]	x _i [%]	k _i [%]	x _i [%]
Kornklasse								
> 1400 µm	5,22	96,7	6,84	97,0	-	-	-	-
1000-1400 µm	11,93	97,5	13,34	97,2	-	-	-	-
710 - 1000 µm	14,13	98,4	11,49	98,2	12,43	99,1	12,01	98,0
500 - 710 µm	17,65	100,5	14,81	101,2	21,22	101,3	23,53	99,6
355 - 500 µm	12,45	102,8	11,94	102,2	14,82	105,9	15,71	101,5
250 - 355 µm	11,58	101,5	11,37	104,2	15,25	103,8	14,48	100,8
180 - 250 µm	6,77	100,8	6,70	100,9	9,08	99,7	8,62	98,7
125 - 180 µm	8,60	99,7	9,49	98,1	14,78	96,2	12,12	96,6
90 - 125 µm	4,89	92,9	6,62	90,8	8,68	89,5	7,39	89,2
< 90 µm	6,78	67,0	7,40	72,2	3,74	80,3	6,14	73,9

Tab. 5 k_i - und x_i - Werte der Granulate nach Abschn. 3.4.

Granulat Nr./ Standard- bezeichnung	1/(1)		7/(1)		15/a		16/a	
	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]
Kornklasse								
> 710 μm	11,70	101,1	7,87	101,9	1,71	111,2	2,23	104,5
500 - 710 μm	24,26	103,7	24,41	103,9	8,52	109,9	8,51	105,7
355 - 500 μm	18,26	103,8	21,21	103,9	9,10	105,5	8,41	107,0
250 - 355 μm	23,27	101,1	24,48	100,7	21,42	102,9	19,65	101,6
180 - 250 μm	10,60	95,6	11,17	95,5	22,89	99,9	21,74	98,9
125 - 180 μm	7,39	86,1	7,55	83,6	26,69	94,2	28,82	95,1
90 - 125 μm	2,20	71,8	2,09	67,9	7,26	87,2	8,07	90,2
< 90 μm	2,32	69,8	1,22	64,0	2,41	83,5	2,57	87,5

Fortsetzung Tab. 5

Granulat Nr./ Standard- bezeichnung	3/b		11/b		5/ab		12/ab	
	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]
Kornklasse								
> 710 μm	4,22	101,6	5,18	101,6	1,17	105,2	1,17	113,1
500 - 710 μm	21,70	102,5	24,15	104,2	7,97	106,2	7,18	111,6
355 - 500 μm	17,57	104,0	17,42	105,7	7,71	111,5	7,67	111,6
250 - 355 μm	19,66	104,2	17,17	105,7	12,79	112,7	13,53	114,4
180 - 250 μm	11,65	100,2	10,30	102,9	12,20	111,7	12,89	113,4
125 - 180 μm	15,06	94,6	13,91	96,1	24,13	102,5	23,73	103,7
90 - 125 μm	6,22	87,8	6,70	87,8	15,38	89,7	15,99	88,3
< 90 μm	3,92	79,1	5,17	75,4	18,65	77,0	17,84	75,6

Fortsetzung Tab. 5

Granulat Nr./ Standard- bezeichnung	6/c		8/c		4/ac		13/ac	
	k _i [%]	x _i [%]	k _i [%]	x _i [%]	k _i [%]	x _i [%]	k _i [%]	x _i [%]
Kornklasse								
> 710 µm	7,58	104,8	6,01	102,4	2,64	104,6	1,04	106,0
500 - 710 µm	22,60	105,5	23,09	101,7	8,59	105,7	6,30	106,0
355 - 500 µm	21,06	106,4	21,50	101,8	8,30	107,6	7,18	108,7
250 - 355 µm	27,39	104,7	25,32	101,2	21,53	104,0	17,84	105,7
180 - 250 µm	10,98	100,7	11,42	97,2	23,29	101,3	22,12	102,9
125 - 180 µm	6,65	93,6	8,57	90,4	26,74	96,9	31,76	98,0
90 - 125 µm	2,11	83,5	2,71	81,6	6,66	89,9	10,59	91,7
< 90 µm	1,63	86,2	1,38	82,8	2,25	87,5	3,17	87,7

Fortsetzung Tab. 5

Granulat Nr./ Standard- bezeichnung	2/bc		14/bc		9/abc		10/abc	
	k _i [%]	x _i [%]	k _i [%]	x _i [%]	k _i [%]	x _i [%]	k _i [%]	x _i [%]
Kornklasse								
> 710 µm	5,37	102,8	4,98	102,3	2,63	102,8	1,59	100,7
500 - 710 µm	23,90	103,4	25,95	102,6	10,28	105,0	9,00	113,1
355 - 500 µm	17,97	104,6	18,07	107,5	8,60	111,6	8,27	109,7
250 - 355 µm	18,92	104,8	18,34	106,4	15,93	115,9	13,65	113,0
180 - 250 µm	11,45	102,8	10,79	104,7	15,51	114,8	13,64	113,2
125 - 180 µm	13,42	100,5	12,98	101,3	21,65	105,5	23,49	105,5
90 - 125 µm	5,47	94,2	5,22	94,4	11,88	86,9	14,04	90,2
< 90 µm	3,50	84,6	3,67	81,2	13,52	71,2	16,32	71,7

Tab. 6 Laktosegehalte nach Abschn. 3.6.1.

Granulat Nr./ Standard- bezeichnung	1/(1)	7/(1)	15/a	16/a	3/b	11/b	5/ab	12/ab
	1_i [%]	1_i [%]	1_i [%]	1_i [%]	1_i [%]	1_i [%]	1_i [%]	1_i [%]
Kornklasse								
> 710 μm	83,1	83,0	82,7	82,9	28,6	28,9	27,6	28,1
500 - 710 μm	82,8	82,8	82,8	83,2	28,3	28,7	27,3	27,3
355 - 500 μm	84,1	82,9	82,7	82,9	27,7	28,1	26,4	26,8
250 - 355 μm	83,2	83,2	82,9	83,2	27,9	28,1	26,8	26,6
180 - 250 μm	83,9	84,1	83,3	83,4	30,3	29,7	29,6	28,4
125 - 180 μm	85,8	86,1	84,0	83,5	33,9	33,5	34,1	33,3
90 - 125 μm	88,3	88,8	85,0	84,2	37,5	38,1	37,9	38,0
< 90 μm	88,3	90,2	83,4	83,9	38,5	38,6	24,5	25,6

Tab. 7 k_i - und x_i - Werte der Granulate nach Abschn. 4.4.

Granulat Nr.	1		2		3		4	
	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]
Kornklasse								
> 710 μm	9,46	103,1	14,44	101,3	12,47	103,1	13,47	103,7
500 - 710 μm	24,78	102,5	29,72	103,8	20,85	103,5	22,94	103,2
355 - 500 μm	15,73	106,3	15,11	104,7	14,66	104,7	16,28	104,5
250 - 355 μm	15,26	106,3	13,06	108,1	21,42	104,6	20,94	103,1
180 - 250 μm	9,37	103,8	7,00	104,2	13,76	98,9	11,48	96,9
125 - 180 μm	13,10	97,5	9,43	95,8	12,30	87,9	9,82	86,0
90 - 125 μm	6,75	89,4	5,57	85,8	3,18	71,5	2,98	73,4
< 90 μm	5,55	69,0	5,67	74,6	1,36	63,4	2,09	68,8

Fortsetzung Tab. 7

Granulat Nr.	5		6		7		8	
	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]
Kornklasse								
> 710 μm	12,00	103,7	12,13	105,4	7,21	105,3	4,46	108,2
500 - 710 μm	25,53	103,2	26,19	102,8	23,76	104,6	21,96	102,5
355 - 500 μm	16,30	105,1	18,58	102,8	15,86	105,5	17,15	103,8
250 - 355 μm	17,47	102,0	21,57	100,5	16,38	106,4	18,55	105,7
180 - 250 μm	10,56	97,7	10,03	94,6	10,46	103,1	11,80	102,5
125 - 180 μm	11,76	87,0	7,23	85,7	14,51	96,9	14,88	96,8
90 - 125 μm	4,00	74,7	2,20	72,5	6,75	88,7	6,77	88,9
< 90 μm	2,38	73,6	2,07	70,5	5,07	71,0	4,43	74,6

Fortsetzung Tab. 7

Granulat Nr.	9		10	
	$k_i[\%]$	$x_i[\%]$	$k_i[\%]$	$x_i[\%]$
Kornklasse				
> 710 μm	3,09	107,9	4,52	104,3
500 - 710 μm	15,73	107,9	21,07	103,1
355 - 500 μm	15,60	107,5	16,67	105,6
250 - 355 μm	24,79	104,3	17,97	106,0
180 - 250 μm	17,35	97,5	11,53	103,1
125 - 180 μm	16,41	87,8	15,47	96,2
90 - 125 μm	4,91	75,0	7,51	88,8
< 90 μm	2,12	68,6	5,26	75,9

Tab. 8 k_i - und x_i - Werte der Granulate nach Abschn. 5.1.4.

Granulat Nr./ Bezeichnung	1/BS		3/BS		4/FS		5/BT	
	$k_i[\%]$	$x_i[\%]$	$k_i[\%]$	$x_i[\%]$	$k_i[\%]$	$x_i[\%]$	$k_i[\%]$	$x_i[\%]$
Kornklasse								
> 1000 μm	-	-	-	-	12,07	93,0	-	-
710 - 1000 μm	3,78	100,6	3,33	100,3	7,35	92,7	6,05	106,1
500 - 710 μm	17,77	101,2	24,67	100,0	14,52	93,0	24,69	110,3
355 - 500 μm	15,97	102,8	22,41	101,6	17,16	93,6	21,53	109,8
250 - 355 μm	23,75	104,3	22,01	98,7	25,79	92,9	20,38	106,7
180 - 250 μm	13,67	101,9	10,49	90,5	12,04	92,3	8,37	94,8
125 - 180 μm	13,98	91,3	10,96	79,4	8,62	90,6	9,95	71,1
90 - 125 μm	6,70	73,1	4,22	72,9	1,83	88,1	5,27	53,0
< 90 μm	4,38	72,5	1,91	81,1	0,62	88,9	3,76	53,9

Fortsetzung Tab. 8

Granulat Nr./ Bezeichnung	6/BT		2/FT	
	$k_i[\%]$	$x_i[\%]$	$k_i[\%]$	$x_i[\%]$
Kornklasse				
> 1000 μm	-	-	19,11	93,6
710 - 1000 μm	4,96	108,5	13,25	93,0
500 - 710 μm	25,97	109,1	16,82	96,2
355 - 500 μm	22,15	111,7	13,08	96,3
250 - 355 μm	19,45	104,0	17,09	93,6
180 - 250 μm	8,86	85,9	8,89	92,7
125 - 180 μm	10,57	61,7	7,87	90,2
90 - 125 μm	5,03	46,8	2,53	86,6
< 90 μm	3,01	46,3	1,36	79,8

Tab. 9 k_i - und x_i - Werte der Granulate nach Abschn. 5.2.4.

Granulat Nr./ Standard- bezeichnung	5/(1)		2/a		7/b		3/ab	
	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]
Kornklasse								
> 1000 μm	-	-	2,57	97,4	-	-	0,28	91,6
710 - 1000 μm	4,10	114,0	8,61	101,9	4,73	118,9	4,95	100,8
500 - 710 μm	19,48	113,5	20,54	99,1	12,38	125,0	13,17	100,2
355 - 500 μm	26,90	110,9	20,98	97,6	8,16	141,4	10,85	93,9
250 - 355 μm	29,70	93,2	29,56	94,7	12,36	126,9	24,59	90,4
180 - 250 μm	11,05	71,3	10,81	90,9	17,47	89,5	21,45	88,4
125 - 180 μm	6,67	61,4	5,39	84,9	31,01	75,0	17,42	84,6
90 - 125 μm	1,39	56,9	1,01	75,9	9,85	70,7	4,09	77,2
< 90 μm	0,71	59,4	0,53	67,7	4,04	65,7	3,20	66,7

Fortsetzung Tab. 9

Granulat Nr./ Standard- bezeichnung	1/c		6/ac		4/bc		8/abc	
	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]
Kornklasse								
> 1000 μm	-	-	6,74	101,0	-	-	2,77	98,7
710 - 1000 μm	6,66	111,9	10,29	102,5	6,61	110,1	15,75	99,7
500 - 710 μm	24,79	112,4	20,07	102,4	17,10	110,6	18,55	99,2
355 - 500 μm	25,34	111,7	21,67	101,5	10,86	114,3	11,33	97,1
250 - 355 μm	25,12	92,6	25,82	100,7	14,46	106,3	19,35	95,3
180 - 250 μm	11,63	78,7	8,87	99,3	24,71	92,9	15,29	91,9
125 - 180 μm	4,93	73,3	4,75	96,7	18,14	85,5	10,18	87,3
90 - 125 μm	1,12	71,4	1,28	91,8	5,55	78,9	3,59	79,7
< 90 μm	0,41	75,7	0,51	86,9	2,57	72,2	3,19	69,1

Tab. 10 k_i - und x_i - Werte der Granulate nach Abschn. 5.3.4.

Granulat Nr./ Standard- bezeichnung	5/(1)		7/(1)		2/a		3/a	
	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]
Kornklasse								
> 710 μm	11,58	100,7	8,57	100,6	10,08	97,9	9,66	98,3
500 - 710 μm	35,41	104,5	33,97	104,2	30,82	99,4	30,00	99,2
355 - 500 μm	19,81	104,4	21,22	103,8	16,96	98,5	17,01	99,8
250 - 355 μm	14,68	102,9	17,03	103,0	14,58	100,5	14,82	100,5
180 - 250 μm	5,67	98,8	6,72	97,6	7,05	100,9	7,39	101,0
125 - 180 μm	5,35	90,7	6,12	87,7	8,37	101,4	8,69	101,0
90 - 125 μm	2,69	75,1	2,71	70,5	4,81	99,8	4,81	100,1
< 90 μm	4,81	63,9	3,66	59,0	7,33	92,3	7,62	93,0

Fortsetzung Tab. 10

Granulat Nr./ Standard- bezeichnung	4/b		8/b		1/ab		6/ab	
	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]
Kornklasse								
> 710 μm	11,17	100,4	11,22	100,1	11,73	102,0	8,65	104,2
500 - 710 μm	36,92	103,1	37,03	100,2	31,11	101,6	29,92	103,9
355 - 500 μm	19,29	101,4	20,23	100,6	17,28	101,5	17,54	103,3
250 - 355 μm	13,61	101,1	14,07	101,1	15,14	101,6	15,60	103,3
180 - 250 μm	5,12	100,2	5,20	100,1	7,39	101,1	7,90	102,8
125 - 180 μm	4,93	97,6	4,76	97,3	8,19	101,0	9,66	102,7
90 - 125 μm	2,63	90,3	2,47	88,4	3,80	101,8	4,81	103,1
< 90 μm	6,33	90,1	5,12	85,1	5,36	100,9	5,92	103,9

Tab. 11 k_i - und x_i - Werte der Granulate nach Abschn. 5.4.4.

Granulat Nr./ Bezeichnung	4/S1		10/S1		1/S2		5/S2	
	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]
Kornklasse								
> 710 μm	11,36	95,8	9,40	101,5	7,40	99,3	8,43	101,9
500 - 710 μm	28,91	95,3	28,84	100,9	23,08	98,9	25,37	101,6
355 - 500 μm	18,38	96,9	18,56	101,4	18,07	98,4	16,63	101,5
250 - 355 μm	15,63	94,1	15,85	99,9	23,41	99,2	18,51	101,7
180 - 250 μm	7,15	94,8	7,90	99,8	13,22	99,4	11,56	101,4
125 - 180 μm	8,21	94,5	8,66	99,5	9,73	100,4	11,59	101,8
90 - 125 μm	4,37	95,1	4,72	100,5	2,28	101,0	3,44	102,0
< 90 μm	5,99	96,8	6,07	103,2	2,81	91,5	4,47	89,7

Fortsetzung Tab. 11

Granulat Nr./ Bezeichnung	2/S3		9/S3		7/T1		8/T1	
	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]
Kornklasse								
> 710 μm	8,44	99,5	8,44	98,7	11,94	95,3	7,67	96,2
500 - 710 μm	26,77	99,4	24,50	99,0	30,30	96,4	31,62	97,8
355 - 500 μm	19,62	98,6	20,45	99,6	17,67	98,2	18,49	97,7
250 - 355 μm	22,01	99,7	23,21	98,9	14,52	98,4	15,27	99,1
180 - 250 μm	9,86	99,8	9,56	99,4	6,78	99,9	7,07	100,1
125 - 180 μm	7,22	99,7	6,99	99,7	7,68	100,2	8,22	99,7
90 - 125 μm	2,13	97,6	2,38	97,5	4,40	97,7	4,16	98,4
< 90 μm	3,95	81,6	4,47	81,3	6,71	91,1	7,50	89,5

Fortsetzung Tab. 11

Granulat Nr./ Bezeichnung	3/T2		11/T2		6/T3		12/T3	
	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]	k_i [%]	x_i [%]
Kornklasse								
> 710 μm	7,94	95,4	6,48	95,4	8,87	96,2	8,03	97,3
500 - 710 μm	23,17	97,0	20,78	97,0	24,63	99,8	24,81	101,7
355 - 500 μm	14,90	98,8	17,39	98,8	19,44	101,1	18,50	101,3
250 - 355 μm	16,50	101,2	22,25	101,2	22,09	98,8	20,93	101,1
180 - 250 μm	11,53	100,2	13,70	100,2	11,21	92,8	10,97	97,4
125 - 180 μm	14,99	97,5	12,30	97,5	7,90	92,0	8,59	94,0
90 - 125 μm	5,20	93,4	3,66	93,4	2,41	87,0	3,00	85,8
< 90 μm	5,77	72,0	3,44	72,0	3,45	68,3	5,17	62,4

E. ZUSAMMENFASSUNG

Pharmazeutische Granulate stellen in der Regel polydisperse Haufwerke dar. Wegen ihrer Fließfähigkeit können sich die Partikeln mit unterschiedlicher Korngröße bei Transportvorgängen und Vibrationen relativ leicht entmischen. Es wurde festgestellt, daß sich Wirkstoffe, die in niedriger Dosierung mit Füllstoffen granuliert werden, nicht gleichmäßig zwischen den Kornklassen des Granulats verteilen. Wegen der möglichen Bedeutung dieser Inhomogenitäten für die Gehaltseinheitlichkeit abgeteilter Einzeldosen wurden die Ursachen und Einflußgrößen bei konventionell hergestellten Feuchtgranulaten untersucht.

Als Modellsubstanzen für hydrophile und hydrophobe Wirkstoffe wurden die Farbstoffe Tartrazin- Pigment und Sudanrot- B in feindisperser Form den Füllstoffen zugemischt. Außerdem wurde die Verteilung von in der Granulierflüssigkeit gelöstem Tartrazin untersucht. Die Farbstoffe wurden in einem Mischungsverhältnis von weniger als 1 : 200 mit den Füllstoffen pulverisierte Laktose, Maisstärke und Kartoffelstärke granuliert. Bindemittel war PVP, und als Granulierflüssigkeit wurde Wasser oder Aethanol verwendet. Die Versuche wurden vorrangig nach dem 'Factorial Design' geplant und ausgewertet.

Es wurden folgende Resultate gewonnen:

1. Der Farbstoffgehalt der Feinanteile ($< 180 \mu\text{m}$) war zunächst in allen Granulaten geringer als der der groben Granula.

In mit Wasser hergestellten Granulaten mit Maisstärke und Laktose und trocken zugemischtem Tartrazin- Pigment oder in der Granulierflüssigkeit gelöstem Tartrazin wurde gefunden, daß die beim Brechen der Granulate gebildeten Feinanteile einen höheren Gehalt als die

primär beim Granulatformen entstandenen Feinfraktionen haben. Allerdings erreicht auch der Gehalt dieser Feinanteile nicht den Sollgehalt, so daß durch das Brechen die Homogenität des Granulats nicht verbessert wird. Mit höherem Maisstärkegehalt der Granulate (65 % gegenüber 10 %) fand sich ein höherer Farbstoffgehalt der Feinanteile, die jedoch gleichzeitig einen höheren Massenanteil am Gesamtgranulat hatten.

Die Füllstoffe verteilten sich ebenfalls ungleich zwischen den Granulatkornklassen. Mit Wasser wird Maisstärke leichter granuliert als Laktose, die sich in den Feinanteilen anreichert. Hydrophile Farbstoffe werden bei Granulation mit Wasser bevorzugt an die Maisstärke adsorbiert, wodurch sich deren Verteilung zwischen den Granulatkornklassen auf die Farbstoffverteilung auswirkt.

War der Farbstoff in der Granulierflüssigkeit gelöst, erhielt man wegen der direkten Abhängigkeit der Farbstoffverteilung von der Flüssigkeitsverteilung zwischen den feuchten Granula während der Herstellung inhomogenere Granulate als durch trockenes Zumischen des Tartrazin- Pigments.

2. In Granulaten mit dem in der Granulierflüssigkeit Wasser unlöslichen und nicht benetzbaren Farbstoff Sudanrot- B zeigte sich ebenfalls eine zu geringe Farbstoffkonzentration in den Feinfraktionen. Die Verteilung des feindispersen Farbstoffs hängt nicht von dessen Granulierfähigkeit ab, sondern wird von der Adsorption an die Füllstoffteilchen bestimmt.

Durch Verwendung von Mischern mit unterschiedlicher Mischintensität für das trockene und feuchte Mischen bei der Granulatherstellung wurde die Verteilung des Sudanrot- B nicht beeinflußt. Mit dem hydrophoben Farbstoff konnte kein Einfluß des Brechens und des Maisstärkegehalts der Granulate gefunden werden.

3. In Granulaten mit Wasser bzw. Aethanol als Granulierflüssigkeit und Tartrazin- Pigment bzw. Sudanrot- B als Wirkstoffmodell wurde eine gleichmäßigere Verteilung des Farbstoffs festgestellt, wenn dieser von der Granulierflüssigkeit nicht benetzt wurde. Mit Aethanol als Granulierflüssigkeit wurde eine geringere Adsorption des Tartrazin- Pigments an die Maisstärke beobachtet.

Granulate mit geringer Festigkeit, wie z.B. mit 65 % Maisstärke und Aethanol als Granulierflüssigkeit, zeigten eine sehr inhomogene Farbstoffverteilung.

4. Bei Granulaten mit Tartrazin- Pigment und 10 % bzw. 65 % Maisstärke konnte bei Granulation mit Wasser kein Einfluß der Feuchtmischzeit auf die Farbstoffverteilung festgestellt werden.

5. In Granulaten mit ausschließlich Laktose als Füllstoff wurden bedeutende Verbesserungen der Farbstoffgleichverteilung (Tartrazin- Pigment und Sudanrot- B) erreicht, wenn anstelle des gesamten Korngrößenspektrums der Laktose durch Luftstrahlsiebung isolierte Fraktionen (45 - 63 μm bzw. 63 - 90 μm) eingesetzt wurden.

In Granulaten aus dem gesamten Kornband der Laktose konnte ein Zusammenhang zwischen dem Farbstoffgehalt und der spezifischen Oberfläche der Primärpartikeln in den Granulat Kornklassen gefunden werden. Die Verbesserung durch die Laktosefraktionen wird somit auf geringere Unterschiede zwischen den Granulat Kornklassen in bezug auf die Oberfläche der Primärpartikeln zurückgeführt.

Wurden Granulate mit Laktose und der gegenüber Maisstärke gröberen Kartoffelstärke hergestellt, ergaben sich sowohl mit Sudanrot- B als auch mit Tartrazin- Pigment sehr inhomogene Farbstoffverteilungen. Mit einem Siebter gewonnene Fraktionen dieser Füllstoffe

vermochten die Verteilung zwar zu verbessern, erwiesen sich aber hinsichtlich ihrer Korngrößenverteilung als nicht ausreichend eng. Damit sich keine bedeutenden Unterschiede der spezifischen Oberfläche zwischen den Kornklassen ausbilden können, müssen relativ eng geschnittene Kornfraktionen der Füllstoffe eingesetzt werden.

Mit Maisstärke und feiner Laktose ($< 20 \mu\text{m}$) als Füllstoffe und Wasser als Granulierflüssigkeit wurde eine weitaus gleichmäßigere Verteilung von Tartrazin- Pigment und Sudanrot- B gegenüber der Verteilung bei Verwendung von handelsüblicher pulverisierter Laktose erzielt. Mit Sudanrot- B konnte so in jeder Granulat Kornklasse nahezu die gleiche Farbstoffkonzentration gefunden werden.

Durch Variation der Breite der Korngrößenverteilung der Laktose wurde die Abhängigkeit der Farbstoffverteilung von der Feinheit des Füllstoffs unterstrichen.

Entsprechend diesen Ergebnissen kann eine gleichmäßigere Verteilung eines niedrig dosierten, feindispersen Wirkstoffs zwischen den Kornklassen eines Granulats mit folgenden Maßnahmen erreicht werden:

1. Verwendung einer Granulierflüssigkeit, die den Wirkstoff nicht oder nur schwer benetzt. Der Wirkstoff sollte nicht in der Granulierflüssigkeit gelöst werden.
2. Einsatz von Füllstoffen mit geringer mittlerer Korngröße oder möglichst enger Korngrößenverteilung.
3. Erhöhung der Festigkeit der Granulate, z.B. durch größere Bindemittelmengen.

Die Bedeutung der Homogenität der Wirkstoffverteilung zwischen den Granulat Kornklassen für die Gehaltseinheitlichkeit von daraus abgeteilten Einzeldosen wurde auf einer Tablettenmaschine untersucht. Durch Vergleich zweier unterschiedlich homogener Granulate wurde festgestellt, daß eine gleichmäßigere Wirkstoffverteilung die Gehaltseinheitlichkeit der Einzeldosen verbessern kann.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Der Pharmazeutische Markt, Darreichungsformen
der Arzneispezialitäten 1974, Institut für
Medizinische Statistik, Frankfurt/M.
- (2) The United States Pharmacopeia, 17. Revision (1965).
- (3) D. Train, The Pharm. J. 185, 129 - 134
(6. Aug. 1960).
- (4) The National Formulary, The American Pharmaceu-
tical Association, 12. Edition (1965).
- (5) J. Cooper und J.A. Hersey,
Chron. Farm. 13, 278 (1970),
zit. in (23).
- (6) J.P. Comer, H.L. Breunig, D.E. Broadlick und
C.B. Sampson, J. Pharm. Sci. 59, 210 - 214 (1970).
- (7) E. Brochmann-Hanssen und J.C. Medina,
J. Pharm. Sci. 52, 630 - 633 (1963).
- (8) L. Lachman und H.D. Sylwestrowicz,
J. Pharm. Sci. 53, 1234 - 1242 (1964).
- (9) J.M. Airth, D.F. Bray und C. Radecka,
J. Pharm. Sci. 56, 233 - 235 (1967).
- (10) K. Stange, Chem.-Ing.-Tech. 26, 150 - 155 (1954).
- (11) P.M.C. Lacey, Trans. Inst. Chem. Eng. 21,
53 - 59 (1943).
- (12) K. Stange, Chem.-Ing.-Tech. 26, 331 - 337 (1954).
- (13) N.A. Orr und E. Shotton,
The Chem. Eng., Jan. 1973, p. 12 - 19.
- (14) J.C. Williams Powd. Tech. 2, 13 - 20 (1968/69).
- (15) A.W. Nienow, P.N. Rowe und A.J. Agbim,
1st Pacific Chemical Engin. Congr.,
Kyoto, 10-14. Okt. 1972, Part II,
p. 30 - 39.
- (16) J.C. Samyn und K.S. Murthy,
J. Pharm. Sci. 63, 370 - 375 (1974).
- (17) T. Tanaka, Ind. Eng. Chem. Proc. Des. Develop. 10,
332 - 340 (1971).

- (18) B. Asmussen, Dissertation, Universität
Hamburg 1974.
- (19) J.C. Williams und G. Shields,
Powd. Tech. 1, 134 - 142 (1967).
- (20) K. Ahmad und I.J. Smalley,
Powd. Tech. 8, 69 - 75 (1973).
- (21) N. Harnby,
Powd. Tech. 1, 94 - 102 (1967).
- (22) J.T. Carstensen, Theory of Pharmaceutical Systems,
Vol. II, Heterogeneous Systems,
Academic Press, New York (1973).
- (23) J. Cooper und J.E. Rees,
J. Pharm. Sci. 61, 1523 (1972).
- (24) A.S. Arambulo, H.S. Fu und D.L. Deardorff,
J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 42,
692 - 694 (1953).
- (25) W. Naucke,
Chem.-Ing.-Tech. 38, 742 - 749 (1966).
- (26) H.G. Kristensen und V.G. Jensen,
Dansk Tidsskr. Farm. 43, 205 (1969).
- (27) R. Tawashi und P.P. Speiser,
Pharm. Acta Helv. 39, 734 - 740 (1964).
- (28) G.S. Banker, J.E. Christian und H.G. DeKay,
J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 47,
628 - 633 (1958).
- (29) W. Czarnecki, F. Hanken und H. Sucker,
Pharm. Ind. 37, 434 - 441 (1975).
- (30) O.L. Davies (Herausg.),
The Design and Analysis of Industrial Experiments, Oliver & Boyd,
Edinburgh, 2. Aufl., p. 247 ff. (1967).
- (31) Skriptum des GDCh- Fortbildungskurses über Statistische Versuchsplanung, Hamburg, 6.-10. 11. 1972.
- (32) J.B. Schwartz, J.R. Flamholz und R.H. Press,
J. Pharm. Sci. 62, 1165 - 1170 (1973).
- (33) R. Voigt,
Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 2. Aufl., p. 180 (1975).

- (34) Katalog Pharmazeutischer Hilfsstoffe, Basel (1974),
Vertrieb durch APV, Mainz.
- (35) DIN 66141, Darstellung von Korngrößenverteilungen,
- Grundlagen -, Beuth-Vertrieb, Berlin 30.
- (36) R. Johne, APV- Informationsdienst 12, 12 - 22
(1966).
- (37) DIN 66144, Logarithmisches Normalverteilungsnetz.
- (38) Z. Ormos, Hung. J. Ind. Chem. 1, 307 - 328
(1973).
- (39) A.S. Rankell, M.W. Scott, H.A. Lieberman, F.S. Chow
und J.V. Battista, J. Pharm. Sci. 53, 320 - 324 (1964).
- (40) G. Steiner, M. Patel und J.T. Carstensen,
J. Pharm. Sci. 63, 1395 - 1398 (1974).
- (41) J.T. Carstensen und M. Patel,
J. Pharm. Sci. 63, 1494 - 1495 (1974).
- (42) H. Rumpf, Mechanische Verfahrenstechnik,
Carl Hanser Verlag, München und
Wien (1975).
- (43) K. Doerffel, Beurteilung von Analysenverfahren
und -ergebnissen, Springer Verlag,
Berlin-Heidelberg-New York,
2. Aufl., p. 28 (1965).
- (44) O.L. Davies und P.L. Goldsmith (Herausg.),
Statistical Methods in Research
and Production, Oliver & Boyd,
Edinburgh, 4. Aufl., p. 441 f. (1972).
- (45) W. Pietsch, Aufbereitungstechnik 8, 297 - 307
(1967).
- (46) D.N. Travers, J. Pharm. Pharmac. 26, Suppl.,
75 P (1974).
- (47) G. Zografi und A.M. Mattocks,
J. Pharm. Sci. 52, 1103 - 1105 (1963).
- (48) I.A. Chaudry und R.E. King,
J. Pharm. Sci. 61, 1121 - 1125 (1972).
- (49) D.N. Travers, J. Pharm. Pharmac. 27, 516 - 522
(1975).

- (50) C.E. Capes, Powd. Tech. 4, 77 - 82 (1970/71).
- (51) M.A. Zoglio, W.H. Streng und J.T. Carstensen,
J. Pharm. Sci. 64, 1869-1873 (1975).
- (52) F.W. Mayer, Aufbereitungstechnik 15, 194 - 200
(1974).
- (53) H. Fuchs und M. Beer,
Chem. Tech. 25, 415 - 418 (1973).
- (54) H. Rumpf, Pharm. Ind. 34, 270 - 281 (1972).
- (55) D.N. Travers und R.C. White,
J. Pharm. Pharmac. 23, Suppl.,
260S (1971).
- (56) D.N. Travers, Powd. Tech. 12, 189 - 190 (1975).
- (57) H. Hess, M.C.R. Johnson und W. Loewe,
Acta Pharm. Technologica 21,
245 - 254 (1975).
- (58) J.A. Hersey, Powd. Tech. 11, 41 - 44 (1975).
- (59) A.E. Butcher und T.M. Jones,
J. Pharm. Pharmac. 25, Suppl.,
162P (1973).
- (60) B.W. Müller und P.H. List,
Pharm. Ind. 34, 963 (1972).
- (61) D.M. Newitt und J.M. Conway-Jones,
Trans. Inst. Chem. Eng. 36,
422 - 440 (1958).
- (62) P.J. Sherrington, The Chem. Eng., Jul./Aug. 1968,
p. 201 - 214.
- (63) M. Butensky und D. Hyman,
Ind. Eng. Chem. Fundam. 10,
212 - 219 (1971).
- (64) T. Allen, Particle Size Measurement, Chapman &
Hall, London, 1. Aufl. (1968).
- (65) G.L. Nicholson und R.P. Enever,
J. Pharm. Pharmac. 26, 420 - 426
(1974).
- (66) wie (44), p. 319 f.
- (67) O. Knacke und H. Pohl,
Chem.-Ing.-Tech. 31, 50 - 54 (1959).

- (68) G.v. Struve, Chem.-Ing.-Tech. 36, 1019 - 1027
(1964).
- (69) H. Rumpf, Chem.-Ing.-Tech. 30, 144 - 158 (1958),
- (70) Karsten-Weber-Stahl,
Lehrbuch der Pharmakognosie,
G. Fischer Verlag, Stuttgart,
9. Aufl., p. 535 (1962).
- (71) B.M. Hunter und D. Ganderton,
J. Pharm. Pharmac. 24, Suppl.,
17P - 24P (1972).
- (72) wie (42), p. 57 ff.
- (73) Hersteller: Fisher Scientific, Pittsburgh, USA.
- (74) R. Fogel, J. appl. Chem. 10, 139 - 144 (1960).
- (75) Hersteller: Alpine AG, 89 Augsburg, Typ MZR 100.
- (76) L. Ehrhardt, APV- Informationsdienst 17,
1 - 20 (1971).
- (77) K. Clague und H. Wright,
Iron and Steel Intern., June 1973,
p. 261 - 266.
- (78) J. Schwedes, Fließverhalten von Schüttgütern in
Bunkern, Verlag Chemie, Weinheim (1970).
- (79) University of Bradford, Kursskriptum zu 'Mixing in
the Process Industries', Bradford, Juli 1975.
- (80) Hersteller: W.A. Bachofen, Basel, Schweiz, Typ 2 A.
- (81) J.F.G. Harris und A.M. Hildon,
Ind. Eng. Chem. Proc. Des. Develop. 9,
363 - 367 (1970).
- (82) Hersteller: Emil Korsch, Maschinenfabrik, Berlin-
-Wittenau, Typ Pharmapress 106.
- (83) A.M. Raff, A.S. Arambulo, A.J. Perkins und
D.L. Deardorff, J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 44,
290 - 296 (1955).
- (84) Persönliche Mitteilung, Interpharma- Arbeitskreis
'Entmischen', Basel.
- (85) Hersteller: Carl Zeiss AG, 7082 Oberkochen.
- (86) K. Akay, Dissertation, ETH Zürich 1950.

- (87) J. Cooper, C.J. Swartz und W. Suydam,
J. Pharm. Sci. 50, 67 - 75 (1961).
- (88) B.M. Hunter und D. Ganderton,
J. Pharm. Pharmac. 25, Suppl.,
71P - 78P ((1973)).
- (89) C.E. Capes und P.V. Danckwerts,
Trans. Inst. Chem. Eng. 43,
T116 - T124 (1965).
- (90) D.N. Travers, A.C. Rogerson und T.M. Jones,
British Pharmaceutical Conference,
Norwich 1975, Paper No. 3.
- (91) N.O. Lindberg, L. Leander, L. Wenngren, H. Helgesen
und B. Reenstierna,
Acta Pharm. Suec. 11, 603 - 620
(1974).
- (92) Hersteller: Dominici, Perugia, Italien, Typ PLV 50.
- (93) Hersteller: Frewitt, Fribourg, Schweiz, Typ MG 205.
- (94) Hersteller: W. Glatt, 7859 Haltingen, Typ WSG 5.
- (95) Hersteller: A. Gronert, 4937 Lage- Kachtenhausen,
Typ UX 70.
- (96) Brabender OHG, 41 Duisburg, Typ HAG.
- (97) T. Allen und A.A. Khan,
Trans. Inst. Chem. Eng. 48,
CE 108 (1970).
- (98) Hersteller: Retsch KG, 5657 Haan, Typ PTZ.
- (99) D.E. Fonner, G.S. Banker und J. Swarbrick,
J. Pharm. Sci. 55, 576 - 580 (1966).
- (100) Hersteller: wie (98), Typ Retac 3 D.
- (101) Hersteller: Alpine AG, 89 Augsburg, Typ A 200.
- (102) Hersteller: H. Grieshaber & Co., Glattbrugg/ZH,
Schweiz, Typ Cleanet.
- (103) Hersteller: Beckman Ltd., Fullerton, USA, Modell DB-GT.
- (104) Hersteller: Erweka Apparatebau, 6056 Heusenstamm,
Kugelmühleneinrichtung zu Erweka- Allzweckgerät AR 400.
- (105) Hersteller: J. Engelsmann AG, 67 Ludwigshafen,
Typ FIX 50.

- (106) Hersteller: Perkin-Elmer, Norwalk, USA,
Polarimeter Nr. 141.
- (107) Hersteller: Lödige Maschinenbau, 479 Paderborn,
Typ 20 G.
- (108) W. Nowak, R. Pimper und K. Schumann,
Chem. Tech. 21, 23 - 27 (1969).
- (109) H.D. Jansen und W. Friedrich,
Aufbereitungstechnik 14, 1 - 6 (1973).
- (110) K.E. Schulte, G. Henke und D. Herpel,
Atompraxis 14, 108 - 111 (1968).
- (111) Hersteller: A. Stephan, 325 Hameln, Typ UMTA 10/15.
- (112) G. Menges und P. Klenk,
Kunststoff und Gummi 5, 120 - 124
(1966).
- (113) Hersteller: wie (75), Typ Contraplex 63 C.
- (114) H. Rumpf, Staub 19, 150 - 160 (1959).
- (115) Hersteller: Bausch & Lomb Inc., Rochester, USA,
Spektralphotometersystem Typ Spectronic 400.
- (116) O. Lauer, APV- Informationsdienst 19,
91 - 113 (1973).
- (117) O. Lauer, Verfahrenstechnik 2, 99 - 105 (1968).
- (118) Hersteller: Veco, Eerbeek, Niederlande.
- (119) Kenwood- Haushaltsmischer, Typ Major.
- (120) Hersteller: wie (104), Granuliereinrichtung zu
Erweka- Allzweckgerät.
- (121) Hersteller: Palmer Research Laboratories, Mostyn,
Holywell, Flintshire, Großbritannien, Laborschnell-
trockner Typ TB 2.
- (122) Hersteller: Fritsch, 658 Idar- Oberstein, Typ La-
borette 17.002.
- (123) Hersteller: wie (103), Modell 930.
- (124) Hersteller: wie (80), Typ 10 A.

Lebenslauf

Am 2. Juli 1949 wurde ich, Folkhard Hanken, als Sohn des Gastwirts Johann Hanken und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Warnke, in Bremen geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Leeste, Landkreis Grafschaft Hoya, war ich ab April 1959 Schüler am Gymnasium am Leibnizplatz in Bremen und bestand dort am 16. Juni 1967 die Reifeprüfung.

Am 1. Juli 1967 begann ich meine Praktikantenzeit in der Waldeckschen Apotheke in Brinkum und legte das Pharmazeutische Vorexamen am 24. Juni 1969 in Hannover ab.

Ab Wintersemester 1969/70 studierte ich Pharmazie an der Universität Hamburg und beendete das Studium am 17. April 1973 mit dem Pharmazeutischen Staatsexamen. Am 14. Mai 1973 wurde mir die Approbation als Apotheker erteilt.

Im September 1973 begann ich mit der vorliegenden Promotionsarbeit unter der Leitung von Herrn Professor Dr. H. Sucker in der Pharmazeutischen Forschungs- und Entwicklungsabteilung der Sandoz AG in Basel, Schweiz.

Seit dem Wintersemester 1975/76 setzte ich das Studium der Pharmazie für zwei Semester an der Universität Erlangen- Nürnberg fort.

Dissertationsdruck
GmbH & Co. KG.

M. SCHADEL

86 Bamberg · Hohe-Kreuz-Str. 9b · Tel. 0951/21617[5 4414]